

L4 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2002 DERWENT INFORMATION LTD
AN 1977-45135Y [25] WPIDS
TI (13,14)-Didehydro-prostaglandin analogues, esp. PGE1 - useful as
hypotensives, lipolytics, anticoagulants, etc..
DC B05 C03
PA (UPJO) UPJOHN CO
CYC 7
PI

US---4029681 A 19770614 (197725)*
BE---851359 A 19770811 (197734)
DE---2704933 A 19770818 (197734)
NL---7701467 A 19770816 (197735)
JP---52100446 A 19770823 (197740) <--
ZA---7700157 A 19771017 (197750)
US---4118416 A 19781003 (197841)
US---4119662 A 19781010 (197842)
US---4119664 A 19781010 (197842)
US---4139712 A 19790213 (197908)
US---4147879 A 19790403 (197915)
US---4151184 A 19790424 (197919)
US---4156088 A 19790522 (197923)
US---4156089 A 19790522 (197923)
CH---628028 A 19820215 (198211)

PRAI 1976US-0657739 19760213; 1976US-0658588 19760217; 1977US-0775074
19770307; 1977US-0776555 19770307; 1978US-0901058 19780428

AB US 4029681 A UPAB: 19930901

New prostaglandin analogues are of formula (I) $Z-D-C=C-C(=M1)-C(=L1)-(CH2)_m-CH3$ (where Z is $-(CH2)_2-CH=CH-(CH2)_g-CH2-COOR1$; D is (II) or (III) $g=1, 2$ or 3 ; $m=1$ to 5 ; $M1$ is $R5$ and $R6$ are H or $CH3$; one of $R5$ and $R6=CH3$ only when the other is H; L; is $R3$ and $R4$ are each H, $CH3$ or F; one of $R3$ and $R4$ is F only when the other is H or F; $R1$ is H, (1-12C) alkyl, (3-10C) cycloalkyl, (7-12C) aralkyl phenyl opt. substd. by 1-3 Cl or (1-3C)alkyl; or $R1$ is cation).

(I) are hypotensives, smooth muscle stimulants, lipolytics, gastric secretion, inhibitors, bronchospasmolytic, nasal decongestants, anticoagulants, labour inducers, oestrus regulators, skin growth accelerators hypertensives and renal blood flow stimulants with more specific activity than prior art cpds.

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑩特許出願公開
昭52—100446

| | | | | |
|------------------------|-------|--------------|---------|----------------------|
| ⑤Int. Cl. ² | 識別記号 | ⑥日本分類 | 庁内整理番号 | ④公開 昭和52年(1977)8月23日 |
| C 07 C 177/00 // | 1 0 1 | 16 C 86 | 6742—43 | |
| A 61 K 31/20 | A E L | 16 D 2 | 6532—44 | 発明の数 1 |
| A 61 K 31/23 | A E L | 16 C 92 | 7430—43 | 審査請求 未請求 |
| C 07 D 305/14 | | 30 G 127.12 | 6667—44 | |
| C 07 D 307/93 | | 30 G 128.112 | 6667—44 | |
| C 07 D 311/94 | | 30 H 72 | 5727—44 | |
| C 07 D 317/14 | | 16 E 31 | 6532—44 | |
| C 07 F 9/40 | | 16 E 41 | 7169—44 | |
| C 07 F 9/54 | | 16 D 43 | 7252—44 | |

(全 87 頁)

⑤組成物と方法

マズー・ボスウエル・レーン80
6

②特 願 昭52—14337

⑦出 願 人 ジ・アツプジョン・カンパニー
アメリカ合衆国ミシガン州カラ
マズー・ヘンリエッタ・ストリ
ート301

②出 願 昭52(1977)2月14日

優先権主張 ②1976年2月13日③アメリカ国
④657739

⑦発 明 者 ハーマン・ワルデン・スミス
アメリカ合衆国ミシガン州カラ

④代 理 人 弁理士 佐々井弥太郎

最終頁に続く

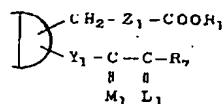
明 細 書

1. 発明の名称

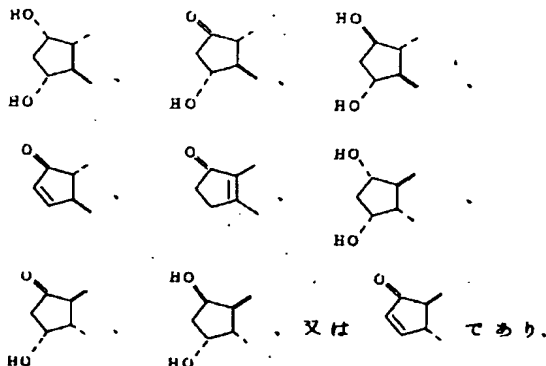
組成物と方法

2. 特許請求の範囲

1. 次式のプロスタグランジン類似体。



但し式中、Dは



又式中、Y₁は -C≡C- ;

式中 Z₁は

- (1) シス-CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-
- (2) シス-CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CF₂-
- (3) シス-CH₂-CH=CH-(CH₂)_g-CH₂-
- (4) -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CH₂-
- (5) -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CF₂-
- (6) -CH₂-O-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-
- (7) -(CH₂)₃-O-(CH₂)_g-CH₂-
- (8) -(CH₂)₃-O-(CH₂)_g-
- (9) CH₂-(CH₂)_g- 又は
- (10) O-(CH₂)_g-

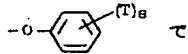
ここで R は 1、2 又は 3 であり、

式中 R₇は

- (1) -(CH₂)_m-CH₃、
- (2) O-(T)_g、
- (3) CH₂-(T)_g、 又は

(4) シス- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、

ここで T は 1 乃至 5 で、 T はクロロフルオロ、トリフルオロメチル、1 乃至 3 個の炭素原子のアルキル、又は 1 乃至 3 個の炭素原子のアルコキシで、 R_3 はゼロ、1、2、又は 3 で、種々の T は同じか又は異なるものであるが但し 2 を超えない T がアルキル以外のものであることを条件とし、更に又 R_7 は R_3 と R_4 が同じものか又は異つたものである水系又はメチルである時のみ



ここで T 及び R_3 は上記の様に定義された通りであり、

式中 M_1 は $\text{R}_5-\text{O}-\text{R}_6$ 又は $\text{R}_5-\text{C}(\text{R}_6)-$ で、

式中 R_5 及び R_6 は水系又はメチルで、 R_5 及び R_6 の 1 つは他が水系である時のみメチルであることを条件とする。

式中 L_1 は R_3-R_4 、 R_3-R_4 、又は R_3-R_4 と R_3-R_4 の混合物であり、

ここで R_3 及び R_4 は水系、メチル、又はフルオ

ロで、同一又は異つたものであるが但し R_3 と R_4 の内の 1 つは他が水系又はフルオロである時のみフルオロであることを条件とし、

式中 R_1 は水系、1~12 個の炭素原子のアルキル、3~10 個の炭素原子のシクロアルキル、7~12 個の炭素原子のアラルキル、フェニル又は(クロロ、1 乃至 3 個の炭素原子のアルキル)の 1、2 又は 3 個で置換されたフェニル、又は逐理的に空疎できる陽イオンであるが、 R_7 が芳香族であるときのみ、 Z_1 はシス- $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-$ 又は $-(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}-$ である。

2. D が である特許請求の範囲 1 の化合物。

3. D が である特許請求の範囲 1 の化合物。

4. D が である特許請求の範囲 1 の化合物。

5. D が である特許請求の範囲 1 の化合物。

6. D が である特許請求の範囲 1 の化合物。

7. D が である特許請求の範囲 1 の化合物。

8. D が である特許請求の範囲 7 の化合物。

9. D が である特許請求の範囲 1 の化合物。

10. R_7 が $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{T}$ である特許請求の範囲 9 の化合物。

11. R_7 が $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{T}$ である特許請求の範囲 9 の化合物。

12. R_7 がシス- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ である特許請求の範囲 9 の化合物。

13. R_7 が $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ である特許請求の範囲 9 の化合物。

14. m が 3 である特許請求の範囲 13 の化合物。

15. Z_1 がシス- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_g-\text{C}(\text{R}_2)-$ である特許請求の範囲 14 の化合物。


16. Z_1 が $-(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_g-\text{C}(\text{R}_2)-$ である特許請求の範囲 14 の化合物。


17. Z_1 が $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-$ である特許請

求の範囲14の化合物。


18. Z_1 が $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_g-CH_2-$ である特許請求の範囲14の化合物。

19. Z_1 が $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_g-$ である特許請求の範囲14の化合物。

20. Z_1 が  $-O-(CH_2)_g-$ である特許請求の範囲14の化合物。

21. Z_1 が  $-CH_2-(CH_2)_g-$ である特許請求の範囲14の化合物。

22. Z_1 がシス- $CH_2-CH=CH-(CH_2)_g-CH_2-$ である特許請求の範囲14の化合物。

23. M_1 が  である特許請求の範囲22の化合物。

24. g が1である特許請求の範囲23の化合物。

25. R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が全て水素である特許請求の範囲24の化合物。

26. 15-エビ-シス-4,5-ジデヒドロ-13,14-ジデヒドロ-PGE₂、メチルエステルである特許請求の範囲25の化合物。

ロ-PGE₁、メチルエステル、15-メチルエーテルである特許請求の範囲34の化合物。

37. R_3 と R_4 が共に水素である特許請求の範囲30の化合物。

38. シス-4,5-ジデヒドロ-13,14-ジデヒドロ-PGE₁である特許請求の範囲37の化合物。

39. シス-4,5-ジデヒドロ-13,14-ジデヒドロ-PGE₁、メチルエステルである特許請求の範囲37の化合物。


40. R_3 と R_4 の中の少なくとも1つがメチルである特許請求の範囲37の化合物。

41. R_3 と R_4 が共にメチルである特許請求の範囲40の化合物。

42. R_5 がメチルである特許請求の範囲41の化合物。

43. シス-4,5-ジデヒドロ-15,16,15-ジデヒドロ-13,14-トリメチル-PGE₁、メチルエステルである特許請求の範囲42の化合物。

44. R_6 がメチルである特許請求の範囲41の化合物。

27. M_1 が  である特許請求の範囲22の化合物。

28. g が3である特許請求の範囲29の化合物。

29. g が1である特許請求の範囲29の化合物。

30. R_3 及び R_4 が共に水素である特許請求の範囲29の化合物。

31. R_5 がメチルである特許請求の範囲30の化合物。

32. シス-4,5-ジデヒドロ-15-メチル-13,14-ジデヒドロ-PGE₁である特許請求の範囲31の化合物。

33. シス-4,5-ジデヒドロ-15-メチル-13,14-ジデヒドロ-PGE₁、メチルエステルである特許請求の範囲31の化合物。

34. R_6 がメチルである特許請求の範囲30の化合物。

35. シス-4,5-ジデヒドロ-13,14-ジデヒドロ-PGE₁、15-メチルエステルである特許請求の範囲34の化合物。

36. シス-4,5-ジデヒドロ-13,14-ジデヒド

45. シス-4,5-ジデヒドロ-16,16-ジメチル-13,14-ジデヒドロ-PGE₁、メチルエステル、15-メチルエーテルである特許請求の範囲44の化合物。

46. R_3 と R_4 が共に水素である特許請求の範囲41の化合物。

47. シス-4,5-ジデヒドロ-16,16-ジメチル-13,14-ジデヒドロ-PGE₁である特許請求の範囲46の化合物。

48. シス-4,5-ジデヒドロ-16,16-ジメチル-13,14-ジデヒドロ-PGE₁、メチルエステルである特許請求の範囲46の化合物。

49. R_3 と R_4 の中の少なくとも1つがフルオロである特許請求の範囲29の化合物。

50. R_3 と R_4 が共にフルオロである特許請求の範囲49の化合物。

51. R_5 がメチルである特許請求の範囲50の化合物。

52. シス-4,5-ジデヒドロ-15-メチル-16,16-ジフルオロ-13,14-ジデヒドロ-PGE₁、

メチルエステルである特許請求の範囲51の化合物。

53. R_5 がメチルである特許請求の範囲50の化合物。

54. シス-4,5-ジデヒドロ-16,16-ジフルオロ-13,14-ジデヒドロ-PGE₁、メチルエステル、15-メチルエーテルである特許請求の範囲53の化合物。

55. R_5 と R_6 が共に水素である特許請求の範囲50の化合物。

56. シス-4,5-ジデヒドロ-16,16-ジフルオロ-13,14-ジデヒドロ-PGE₁である特許請求の範囲54の化合物。

57. シス-4,5-ジデヒドロ-16,16-ジフルオロ-13,14-ジデヒドロ-PGE₁、メチルエステルである特許請求の範囲55の化合物。

ジン $F_{3\alpha}$ (PGF_{3 α})、及びジヒドロプロスタグランジン $F_{1\alpha}$ (ジヒドロ-PGF_{1 α}) を包含する。

既知プロスタグランジン類は PGE _{β} 化合物類、例えばプロスタグランジン $F_{1\beta}$ (PGF_{1 β})、プロスタグランジン $F_{2\beta}$ (PGF_{2 β})、プロスタグランジン $F_{3\beta}$ (PGF_{3 β})、及びジヒドロプロスタグランジン $F_{1\beta}$ (ジヒドロ-PGF_{1 β}) を包含する。

既知プロスタグランジン類は、PGA 化合物類、例えばプロスタグランジン A_1 (PGA₁)、プロスタグランジン A_2 (PGA₂)、プロスタグランジン A_3 (PGA₃)、及びジヒドロプロスタグランジン A_1 (ジヒドロ-PGA₁) を包含する。

既知プロスタグランジン類は、PGB 化合物類、例えばプロスタグランジン B_1 (PGB₁)、プロスタグランジン B_2 (PGB₂)、プロスタグランジン B_3 (PGB₃)、及びジヒドロプロスタグランジン B_1 (ジヒドロ-PGB₁) を包含する。

上記の既知プロスタグランジン (PG) 類の各々は、 Δ^5 の構造と原子の番号付けをもつたプロスタノイドの誘導体である。

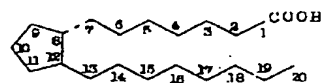
3. 発明の詳細な説明

本発明は物質の新規組成物を提供するものである。本発明は更にこれら物質の組成物をつくるための新規方法を提供する。本発明は更に上の方法に有用な新規な化学中間体物を提供するものである。

更に詳しくは、本発明は、これらプロスタグランジン類類似体が、C-13とC-14との間に三重結合をもつ即ちC-13からC-14の部分に $-C\equiv C-$ である点で、対応する既知プロスタグランジン類とは異なる点にあり、既知プロスタグランジンの幾つかの非類似体類を提供するものである。

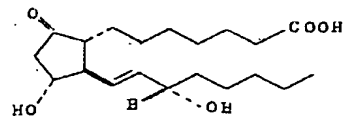
既知プロスタグランジン類は、PGE 化合物類、例えばプロスタグランジン E_1 (PGE₁)、プロスタグランジン E_2 (PGE₂)、プロスタグランジン E_3 (PGE₃)、及びジヒドロプロスタグランジン E_1 (ジヒドロ-PGE₁) を包含する。

既知プロスタグランジン類は、PGF α 化合物類、例えばプロスタグランジン $F_{1\alpha}$ (PGF_{1 α})、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ (PGF_{2 α})、プロスタグラン

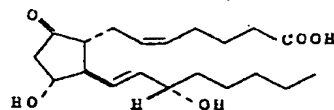


例えばベルグストローム (Bergstrom) ら、Pharmacol. Rev. 20巻1頁 (1968年) とそこに引用されている参考文献を参照。プロスタノイドの系統的な名称は 7-((2 β -オクテル)-シクロペント-1 α -イル)-ヘプタン酸である。

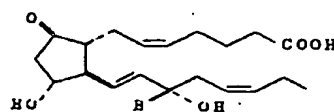
PGE₁ は次の構造をもっている。



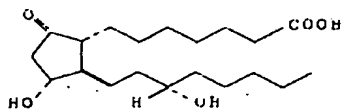
PGF_{2 β} は次の構造をもっている。



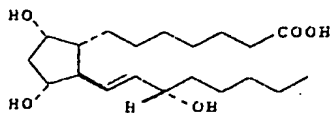
PGF_{3 β} は次の構造をもっている。



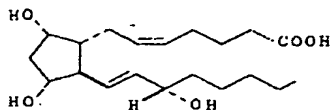
ジヒドロ-PGE₁ は次の構造をもっている。



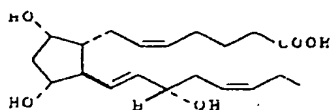
PGF_{1α} は次の構造をもっている。



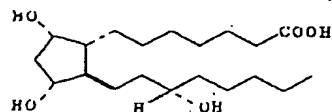
PGF_{2α} は次の構造をもっている。



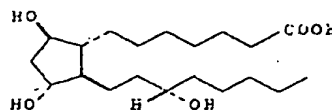
PGF_{3α} は次の構造をもっている。



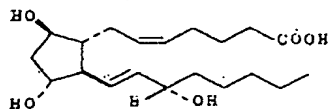
ジヒドロ-PGF_{1α} は次の構造をもっている。



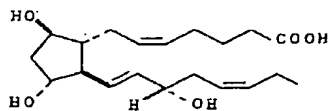
PGF_{1β} は次の構造をもっている。



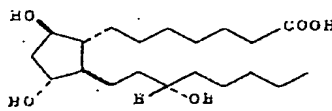
PGF_{2β} は次の構造をもっている。



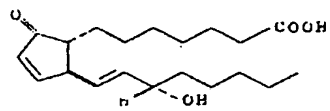
PGF_{3β} は次の構造をもっている。



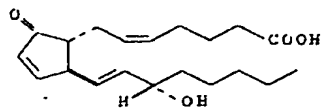
ジヒドロ-PGF_{1β} は次の構造をもっている。



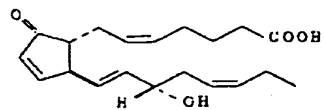
PGA₁ は次の構造をもっている。



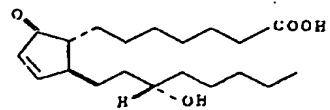
PGA₂ は次の構造をもっている。



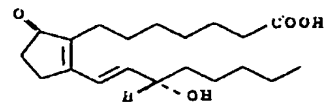
PGA₃ は次の構造をもっている。



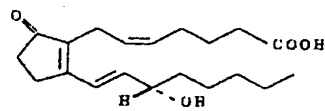
ジヒドロ-PGA₁ は次の構造をもっている。



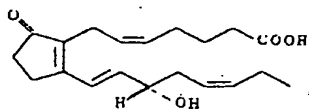
PGA₄ は次の構造をもっている。



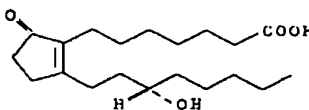
PGB₂ は次の構造をもっている。



PGB₃ は次の構造をもっている。



ジヒドロ-PGB₁ は次の構造をもっている。



上式からびに以下に述べる式で、シクロペンタン環への絶対結合はアルファ立体配向、すなわちシクロペンタン環の面より下の置換基を示す。シクロペンタン環への太い実線の結合は、ベータ立体配向すなわちシクロペンタン環の面より上の置換基を示す。

本明細書で波線(〜)の使用は、アルファ又はベータのいずれか一方の立体配向における置換基

結合、又はアルファとベータ立体配置の混ざつたものの結合を示す。

上式でC-15の側鎖ヒドロキシは、B立体配置である。プロスタグランジン類の立体化学の論議には、ネイチャー誌212巻394頁(1966年)を参照。C-13、C-14、C-15等のような表現は、プロスタノ酸における同じ番号の位置に対応する位置にある、プロスタグランジン類似体における炭素原子のことである。

既知プロスタグランジン類の分子は、各々1個の非対称中心をもち、ラセミ型(光学不活性型)及び二つのエナンチオマー型(光学活性型)、すなわち右旋型と左旋型のいずれでも存在しうる。開かれてある様に上式の各々は成る哺乳類組織、例えば羊の小のう肺、豚の肺、又は人間の精液血漿から得られるプロスタグランジン、又はそうして得たプロスタグランジンのカルボニル及び/又は二重結合の還元によつて得られるプロスタグランジンの特定の光学活性型を表わす。例えば上に引用されたベルグストロームら参照。これらの

式の各々の符号は、そのプロスタグランジンの他方のエナンチオマーを表わす。プロスタグランジンのラセミ型は、両エナンチオマー分子の両方を含むし、対応ラセミ型プロスタグランジンを正しく表わすには、上式の一つとその式の符号とが必要とされる。

以下に便宜上、用語「プロスタグランジン」又は「PG」の使用は、哺乳類組織から得られるPG_{B1}と同じ相対立体配置をもつたそのプロスタグランジンの光学活性型を意味する。これらのプロスタグランジンのラセミ型への参照を意図する時には、「ラセミ体」又は「dl」という言葉がプロスタグランジン名の前に付く。

本明細書で使用される用語「プロスタグランジン型」(PG型)生成物とは、本明細書中に指示されたプロスタグランジン類と同じ薬理学的上の目的の少なくとも一つに対して有用な任意のシクロペンタン誘導体のことである。

本明細書で使用される用語「プロスタグランジン型中間体」とはプロスタグランジン型化合物を

つくるのに有用な任意のシクロペンタン誘導体のことである。

プロスタグランジン型生成物又はプロスタグランジン型生成物をつくるのに有用な中間体を持っている本明細書中に図示された式の各々は、哺乳類組織から得られる対応プロスタグランジンと同じ相対立体化学的立体配置のものであるプロスタグランジン型生成物の特定立体異性体、又はプロスタグランジン型生成物の上相立体異性体をつくるのに有用な中間体の特定立体異性体を表わす。

本明細書に使用される用語「プロスタグランジン類似体」は、哺乳類組織から得られる対応プロスタグランジンと同じ相対立体化学的立体配置のものであるプロスタグランジン型生成物の立体異性体、又はこの立体異性体とそのエナンチオマーからなる混合物を表わす。ある式が本明細書中のプロスタグランジン型化合物をおくのに使われる場合は、用語「プロスタグランジン類似体」とはその式の化合物、又はこの化合物とそのエナンチオマーからなる混合物のことである。

上に名前をあげた種々のPG類、それらのエステル類、アシレート類及び薬理学的に受入れられる塩類は、種々の生物学的応答を惹起するのに極めて効果がある。このためこれらの化合物類は薬理学的上の目的に有用である。例えばベルグストローム等、Pharmacol. Rev. 20巻1頁(1968年)とそこに引用されている参考文献を参照。

PGF化合物類については、生物学的応答は以下を含む。

- (a) 血圧低下(例えば麻酔をかけベントリニウム処理されたねずみで測定される)
- (b) 平滑筋刺激(例えばモルモットの回腸、うさぎ十二指腸、又はジャービル豚肺での試験で示される)。
- (c) 脂肪分解活性への影響(単離されたねずみの脂肪細胞からエピネフリンで誘発されるグリセロール放出の抵抗によつて示される)。
- (d) 胃酸分泌の抑制とプロスタグランジン合成酵素抑制剤の全身投与による胃腸への望ましくない影響の軽減。

- (a) 喘息症状における発作の抑制と呼吸の促進。
 - (b) 鼻腔の充血除去。
 - (c) 血小板凝集力（血小板のガラスへの接着性によつて示される）の低下、及び種々の物理的刺激（例えば動脈損傷）又は化学的刺激（例えば ATP、ADP、セロチニン、トロンビン、及びコラーゲン）で誘発される血小板凝集と血栓形成の抑制。
 - (d) 分娩誘発剤、堕胎剤、胎動拡張剤、発情調節剤、及び月経調節剤としての哺乳動物の生殖器官への作用、及び
 - (e) 動物における表皮細胞と角質の成長促進。
- PGF₂αについては、生物学的応答は以下を包含する。
- (a) 血圧上昇（例えば麻酔をかけベントリニウム処置されたねずみで測定）。
 - (b) 平滑筋刺激（モルモットの回腸、うさぎの十二指腸、又はジャービルの結腸での試験で示される）。
 - (c) 胃液分泌の抑制とプロスタグランジン合成酵素

- (c) 胃液分泌の抑制と、プロスタグランジン合成酵素抑制剤の全身投与による胃腸への望ましくない影響の減少。
 - (d) 喘息症状における発作の抑制と呼吸の促進。
 - (e) 鼻腔の充血除去。
 - (f) （血小板のガラスへの接着性により示される様式）血小板凝集性の低下及び種々の物理的刺激（例えば血管損傷）又は化学的刺激（例えば ADP、ATP、セロチニン、トロンビン及びコラーゲン）により誘発される血小板凝集と血栓形成の阻止。
 - (g) 分娩誘発剤、堕胎剤、胎動拡張剤、発情調節剤及び月経調節剤としての哺乳動物の生殖器官への作用。
- PGA 化合物に対しては下記の生物学的応答を包含する。
- (a) 血圧低下（例えば麻酔をかけベントリニウム処置されたねずみで測定）。
 - (b) 平滑筋の弛緩（モルモット回腸、うさぎの十二指腸又はジャービルの結腸における試験で示

す抑制剤の全身投与による胃腸への望ましくない影響の減少。

- (a) 喘息症状におけるけいれんの抑制と呼吸の容易化。
 - (b) 鼻腔の充血除去。
 - (c) 血小板凝集力（血小板のガラスへの接着性によつて示される）の低下、及び種々の物理的刺激（例えば動脈損傷）及び化学的刺激（例えば ATP、ADP、セロチニン、トロンビン及びコラーゲン）で誘発される血小板凝集と血栓形成の抑制。
 - (d) 分娩誘発剤、堕胎剤、胎動拡張剤、発情調節剤、及び月経調節剤としての哺乳動物の生殖器官への影響。
- PGF₂化合物については以下の応答を包含する。
- (a) 血圧低下（例えば麻酔をかけベントリニウム処置されたねずみで測定）。
 - (b) 平滑筋刺激（モルモットの回腸、うさぎの十二指腸、又はジャービルの結腸での試験で示される）。

される）。

- (c) 胃液分泌の抑制とプロスタグランジン合成酵素抑制剤の全身投与からの望ましくない胃腸への影響の軽減。
 - (d) 喘息症状における発作の抑制と呼吸の促進。
 - (e) 鼻腔の充血除去、及び
 - (f) 腎臓血流の増加。
- PGA 化合物については下記の生物学的応答を包含する。
- (a) （モルモットの回腸、うさぎの十二指腸又はジャービルの結腸上での試験で示されるような）平滑筋刺激。
 - (b) 動物における表皮細胞と角質の成長促進。
- これらの生物学的応答のため、これらの既知プロスタグランジン類は、鳥類と人間、有用な薬物、錠剤、及び動物標本を含めた哺乳動物、並びに実験動物例えばはつかなずみ、ねずみ、うさぎ、及びさるにおける広範な疾病の予防と望ましくない生

病的症状の研究、予防、制御、又は軽減に有用である。

血圧値として上に引用されたプロスタグランジン類は人間を含めた哺乳類の血圧を減少させるのに有用である。この目的には毎分体重kg当り約0.01ないし約50μgの率で静脈内注入により、又は一日合計で体重kg当り約25～500μgの単一又は複数回の投与で化合物を投与する。

EGF化合物は、人間を含めた哺乳類の血圧を高めるのに有用である。従つてこれらの化合物類は、ショック（出血ショック、体内毒素ショック、心臓に起因するショック、外科手術のショック、又は毒物によるショック）の処置に有用である。ショックは皮膚の蒼白と冷たさ、血圧低下、弱々しく早い脈拍、呼吸数の減少、神経痛、不安、及び時には失神状態によつて認められる。ショックは普通には内部と外部の場合に接して起る。こうしたショック状態をうまく取り扱うには専門的な、詳細な処置が必要となる。従つて、血肉内、静脈内、又は皮下用に適合した薬物担体と組合わせたプロスタグランジン類は、特に血圧上昇が決定的要素であるショックの初期段階において、適切な

血液の流れを助けかつ保持し、主要器官を保護し、かつ静脈を収縮させて血圧を正常な水準まで上げることによつて血圧応答を収めずのに有用である。従つて、これらのプロスタグランジン類は、血圧の著しい低下、静脈拡張、及び静脈血の停滞を特徴とする不可逆的なショックを予防するのに有用である。ショックを処置する際に、プロスタグランジンは毎分kg当り0.1～25μgの投与率で注入される。プロスタグランジンをフェノキシベンズアミン、ノルエピネフリン類のような既知の血管収縮薬と組合わせるのが有利である。更にショックの処置に使用する際には、プロスタグランジンをステロイド類（例えばハイドロコルチゾン又はメチルプレドニロン）、トランキライザー及び抗生物質（例えばリンコマイシン又はクリンダマイシン）と都合よく組合せられる。

平滑筋の弛緩を起すのに極めて効力があるものとして上に示した化合物類は、またその他の既知の平滑筋刺激剤、例えばオキシトシン、及び誘導体と類似体を含めた種々の発動アルカロイド類の

ような分泌促進剤を相乗化するのに高い活性がある。従つてこれらの化合物は例えばこれらの既知平滑筋刺激剤の代わりに、又はそれらの通常量より少量と組合わせて、妊娠性肺閉塞症や肺梗塞の処置に、出血中又は分娩後のアトニーや子宮出血の抑制又は予防に、胎盤排出、及び産後期中の助産に有用である。他の目的には、中期又は分娩直後、毎分体重kg当り約0.01ないし約50μgの投与率で、収縮が起るまでプロスタグランジンが静脈内注入によつて投与される。その後の投与率は、産後期中に一日体重kg当り0.01ないし2μgの範囲で静脈内、皮下、又は筋肉内注射又は注入によつて与えられるが、正確な投与量は患者又は動物の体重、体質、及び症状によつて変わる。

上記のようにEGF化合物類は、エビネフリンで阻害される平滑筋細胞の有力な拮抗剤である。このため、この化合物は実験医学において人間、ウサギ、ねずみを含めた哺乳類について、異常な脂肪細胞と高水準の遊離脂肪酸を含む病態、例えば糖尿病、脂肪肝、および中状腺機能亢進の緩和、

予防、症状軽減、および治療となるように意図された試験管内および生体内研究の両方に有用である。

人間およびある種の有用動物、例えばオウゴンを含めた哺乳類で、過剰な胃分泌を減少し抑制するのに有用であるとして上に示したプロスタグランジン類は、それによつて胃腸の消化機能を減少ないし回復し、又胃腸管にすでに存在するこのような消化物の治療を促進する。この目的には、毎分体重kg当り約0.1μgないし約500μg、又は一日体重kg当り約0.1ないし約20μgの範囲の合計量の注入投与量範囲で化合物を静脈内、皮下、又は筋肉内に注射又は注入するが、正確な投与量は患者又は動物の年齢、体質、症状および投与の回数と経路による。

これらの化合物類は、消炎性プロスタグランジン合成酵素抑制剤の全身投与から生ずる胃腸への望ましくない影響を減少するのに有用であり、またこの目的にはプロスタグランジンおよび消炎性プロスタグランジン合成酵素抑制剤の同時投与に

よつて使用される。ねずみにおいてある種の非ステロイド系消炎剤で誘発される炎症性作用が PGH_1 、 PGH_2 、 PGH_3 、13,14-ジヒドロ- PGH_1 及びそれらから生ずる11-デオキシ- PGH_2 及び PGA 化合物類を含めたとおよびA系のプロスタグランジンの既知の経口投与によつて抑制されるという開示について、パートリッジ (Partridge) 等、合衆国特許第3,781,429号を参照。プロスタグランジンは、例えばインドメタシン、フェニルブタゾン、およびアスピリンの全身投与により生ずる胃腸への望ましくない影響を減少させるのにも有用である。これらは、パートリッジらが非ステロイド系消炎剤として特許した物質である。しかしこれらはプロスタグランジン合成阻害剤であることも知られている。

消炎性合成阻害剤類、例えばインドメタシン、アスピリン、又はフェニルブタゾンは、この技術に知られた任意の方法で炎症状態の軽減のため、例えば任意の適量摂取と任意の既知の全身投与経路によつて投与される。

らびに投与される特定のプロスタグランジンを含む、様々な因子によるであろう。例えば消炎性物質を必須とするすべての人が、この物質を摂取するときに同じ胃腸の熱影響を経験するものではない。胃腸への影響は、しほしはその程度と部位が個別的に異なるであろう。しかし消炎性物質の投与が人間又は動物の熱影響を軽減し望ましくない胃腸への影響を軽減していることを決定し、これら望ましくない影響を軽減し又ないで実質的に除くため、プロスタグランジンの有効性を処方することは看護する医師又は獣医の技術範囲である。

喘息の処置に有用であるとして上に引用されたプロスタグランジン類は、例えば気管支拡張剤として、又は $BBB-A$ 及び抗原抗体錯体によつて活性化された細胞から放出されるヒスタミンのような介在物の抑制剤として有用である。このためこれらの化合物は、気管支喘息、気管支炎、気管支拡張症、肺病、および肺気腫のような症状において発作を抑制し呼吸を容易にする。これらの目的には、これらの化合物類は例えば錠剤、カプセ

プロスタグランジンは消炎性プロスタグランジン合成阻害剤類と共に、同じ投与経路又は別の経路のいずれでも投与される。例えば合衆国特許第3,545,439号に開示されているように消炎性物質を経口投与する場合に、プロスタグランジンも経口投与するか、又はその代わりに坐薬の形で直腸から、又は女性の場合に坐薬の形で陰内に又は挿入器の形に経内器の形で投与される。その代りにもし消炎性物質が直腸に投与されると、プロスタグランジンも直腸に投与される。更にプロスタグランジンは都合よく経口的に、或は女性の場合には経内投与される。投与経路が消炎性物質とプロスタグランジンの両方に対して同じにされるときには、両方を単一適量型に組み合わせることは特に好都合である。

本処置によるプロスタグランジンの適量摂取は、哺乳類の種、年齢、体重、性別及び医学的狀態、哺乳類に投与される消炎性合成阻害剤類の本性と摂取適量、胃腸への作用に關し特定合成阻害剤類に対する、特定の個々の哺乳類の感受性、な

る又は固体の形で経口的に、坐薬の形で直腸から、緊急時には静脈内投与が好ましいが、非経口的に皮下又は筋肉内に、ネブライザー用にエアゾル又は溶液の形で吸入により、又は粉末の形で適量によつてなど、種々の適量形式で投与される。体重当たり約0.01ないし5mgの範囲の投与量を一日1〜4回投与するが、正確な投与量は患者の年齢、体重、症状、および投与回数と経路による。上の用途にはこれらのプロスタグランジン類を、交感神経阻害剤 (イソプロテレノール、フェニルエフリン、エビネフリン等)、キサンチン誘導体類 (テオフィリンとアミノフィリン)、およびコルチステロイド類 (ACTHとプレドニソロン) のようなその他の喘息治療薬と組み合わせるのが有利である。これらの化合物類の使用については、エム・イー・ローゼンセイル (M. E. Rosenthale) らの合衆国特許第3,644,638号を参照。

鼻の充血除去剤として人間を含めた哺乳類に有用であるとして上に引用されたプロスタグランジン類は、この目的には薬理学的に適当な液体賦形

他又はエアゾル散布液としての総量約10mgをいし約10時の投与量で、共に局所適用のために使用される。

血小板形成を抑制したい時に有用であるとして上に指称されたプロスタグランジン類は、人間、ウサギ、ねずみを含めた哺乳類において血小板の形成を減少させ、かつ血栓形成を除去又は予防するのに有用である。例えばこれら化合物は心臓血管系の閉塞の予防と予防、後発血栓症の処置と予防、外科手術後の血栓形成の調停、およびアテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、肺動脈症による血栓形成不全などの症状、その他根拠をなす病因が動脈不均衡又は高脂血症と組み合わされているような臨床状態の処置に有用である。これらの目的には、これらの化合物を全身的に、例えば静脈内、皮下、筋肉内、および持続作用のためには無痛の移植片の形で投与する。特に緊急時の処置を必要とするためには、静脈内投与経路が好ましい。一日当たり体重当たり約0.005ないし約20mgの範囲の投与量を使用するが、正確な投与量は患者

又は動物の年齢、体重、および症状、ならびに投与開始と経路による。

更にこれらの化合物類は、単離された身体部分、例えば四肢と臓器が、元の身体に結合されているか、切断されて保存又は移植のため準備状態にあるか、又は新しい身体に結合されているかによらず、これらの身体部分の人為的な体外循環および灌流に供される血液、血液製品、代用血液、およびその他の媒体への添加物として有用である。これらの循環および灌流中に、解離した血小板が血液と循環装置部分をつめる傾向がある。これら化合物類の存在によりこの閉塞が回避される。この目的には、化合物を循環媒体リットル当たり約0.001ないし10mgの恒常的全投与量で循環血液へ、供血細胞の血液へ、結合又は切断された新鮮身体部分へ、受血者へ、又はこれらの二つないし全部へ、徐々に又は一回ないし複数回で添加する。臓器および四肢移植の新方法や技術開発のため、これらの目的で実験動物例えば綿、犬、兔、猿、ねずみにこれらの化合物を使うのが、特に有用である。

オキシトキシンの代わりとして、分娩誘発に有用であるとして上に引称されたプロスタグランジン類は、出産時又は間近かの人間、牛、羊、豚を含めた妊娠中の雌動物、又は約20週間から出産前までの胎児が子宮内で死亡してしまった妊娠動物に使用される。この目的には、化合物を毎分体重kg当たり0.01ないし50mgの投与量で、分娩第二期すなわち胎児排出が終るまで又はその近くまで静脈内に注入する。雌動物が一週間又はそれ以上予定日を過ぎていて自然な分娩が始まらない時や、羊膜が破裂して12〜60時間を経てなお自然な分娩が始まらない時には、これらの化合物類が特に有用である。代りの投与経路は経口である。

これらの化合物類は、更に人間を含めた排卵する雌哺乳類の生殖周期を調節するのに有用である。排卵する雌哺乳類とは、排卵するまで十分に成熟しているが正常な排卵が止まるほど年老いていない動物のことである。この目的にはプロスタグランジン類を、有利にはほぼ排卵時に始まって経月経時又はその直前に終る時刻に、雌哺乳類の体重

kg当たり0.01mgないし約20mgの範囲の投与水準で全身投与する。膣内および子宮内経路は代りの投与方法である。そのほか正常な哺乳類の妊娠期間の第一および第二の3カ月間に、化合物の同様な投与により胚又は胎児の排出が導成される。

更にこれらの化合物類は、産科学および婦人科学上の目的で妊娠中および妊娠していない雌哺乳類に子宮頸部拡張を促すのに有用である。これらの化合物によつて起る分娩誘発と臨床的産科の場合にも頸部拡張が認められる。不妊症の場合には、これらの化合物類で起される頸部拡張は子宮への精子移動を助ける上で有用である。機械的な拡張は子宮穿孔、頸部裂傷、又は感染を起すかもしれない（頸部拡張と子宮弛緩）のような外科的な婦人科学においても、プロスタグランジン類による頸部拡張が有用である。組織検査のため拡張が必要な診断手順にもこれは有用である。これらの目的には、プロスタグランジンは局所的又は全身的に投与される。

例えばプロスタグランジンは成人女性の一回の

例、概当り約5ないし10%の投与量で、24時間当りに1〜5回の頻度で創口又は創内に投与される。その代わりにフロスタグランジンは一回の頻度当り約1〜25%の投与量で創内又は皮下に投与される。これらの目的に対する正解を投与量は患者又は動物の年齢、体重および条件による。

これらの化合物類は特に獣畜の皮膚病新剤（特に牛の疥癬の失効剤に牛用）として、痒性刺激剤の補助手段として、及び発情期の制御又は同期化用に有用である。家畜動物には馬、牛、羊及び猪を含む。発情期の制御又は同期化は、牧畜効率を予め決めたい間隔で全群の雌動物を交配させることを可能とすることによつて、妊娠と分娩のより能率的な管理を許容する。この同期化は自然排卵で供されるよりも高い百分率の生体出産となる。フロスタグランジンを注射するか動物当り0.1〜100%の投与量で飼料中に混ぜるか、かつステロイドのようなその他の薬剤と組み合わせる。投与量は創傷される動物種によつて変わる。例えば、馬にはフロスタグランジンを併用後5〜

8日に与えると、発情期にもどる。牛は、有利には全群を同時に発情期にもつてくるためには、3週間隔にわたつて規則正しい間隔で投与する。

PGA化合物類及びその誘導体類と皮類は、哺乳類の腎臓における血漿を尿し、それによつて尿量とその溶解質含有量を高める。このため、PGA化合物類は、腎機能障害、特に腎臓疾患の患者に併用するような症候の管理に有用である。例としてPGA化合物類は、広範囲の火傷から生ずる水腫性尿の終結と補償、及びショックの管理に有用である。この目的には、まず体重kg当り10〜1,000μgの範囲の投与量で腎臓内注射により、又は毎分体重kg当り0.1〜20μgの範囲の投与量で腎臓内注入により、緊要効果が得られるまでPGA化合物を投与するのが好ましい。このあとの投与量は、一日体重kg当り0.05ないし2%の範囲の静脈内、筋肉内、又は皮下注射又は注入によつて与えられる。

表皮細胞と角質の生長を促進するものとして上に引用された化合物類は、人間、有用家畜、実験動物、動物学標本及び実験動物を含めた動物にと

の目的に対して有用である。このため、これらの化合物類は、例えば火傷、外傷、すり傷、により損傷された皮膚、又は手術後の皮膚の治癒を早めるのに有用である。これらの化合物は皮膚の自家移植片の時に初期によりも速からの、外傷への生体によつて皮膚のない部分を補つたり、自家移植片の拒否反応をからせたりする意図をもつた小さな、深部の（デープス）移植片の癒着と生長を促進するのに有用である。

上の目的には、細胞培養と角質形成が望まれる場面に又はその近くに局所的に、有利にはエアゾル液又は微細粉末分散剤として、浸透包帯の場合には等熱水溶液として、又は通常の製薬学的に受入れられる溶液剤と組合わせたローション、クリーム、又は軟膏として、これらの化合物を投与するのが好ましい。ある場合には、例えば広範囲の火傷又はその他の原因による皮膚損失の場合のように、実質的な体積の損失がある時は、血液、血漿又はその代用物の通常の注入とは別に、又は組合せて、静脈内注射又は注入による全身投与が有利で

ある。その代わりの投与経路は、場所近くの皮下又は筋肉内、経口、舌下、口腔内、直腸内、又は腔内経路である。正確な投与量は投与経路、及び患者の年齢、体重、及び症状のような因子による。例をあげると、皮膚面積5〜25平方センチの第二度及び/又は第三度火傷に対して腔内適用される浸透包帯は、1〜500μg/cm²のフロスタグランジンを含有する等熱水溶液を用いるのが有利であろう。共に局所用には、これらのフロスタグランジン類は抗生物質、例えばジエントマイシン、ネオマイシン、ポリミキシン、バシトラシン、スペクチノマイシン、及びオキシテトラサイクリンと、その他の抗菌剤例えばマフエナイド塩酸塩、スルフアジジン、フラゾリウムクロライド、及びニトロフラゾンと、及びコルチコイドステロイド類例えばハイドロコルチゾン、プレドニソロン、メチルプレドニソロン、及びフルプレドニソロンと組合わせると有用であるが、これらの各々はその単独使用に適した通常剤での組み合わせで使用される。

C-13からC-14の部分が-C≡C-である場合

のある種の PG_2 型化合物類が、この技術に知られている。例えばガンドルフィ・シー (Gandolfi, C.) ら、*IL Farmaco*, 27 巻 1125 頁を参照。ここには 13, 14-ジヒドロ-PGF $_{2\alpha}$ と 13, 14-ジヒドロ-PGE $_{2\alpha}$ 及びそれらの 15-エピマー類が記載されている。更に西ドイツ特許第 73-2329 (ダウエント・ファームドック CPI 54179 U) を参照。ここには任意に C-16 アルキル置換基をもつた、また C-3 位側に任意のオキサ又はチア置換基をもつた 13, 14-ジヒドロ-PGF $_{2\alpha}$ 、PGF $_{2\beta}$ 、PGE $_2$ 及び PGE $_2$ 型化合物類が明らかにされている。更に上の西ドイツ特許は上記化合物類の 8 β , 12 α -立体異性体を明らかにしている。また 13, 14-ジヒドロ-PGF $_{2\alpha}$ を明らかにしているジェイ・フリード (J. Fried) ら、*Tetrahedron Letters*, 3899 (1963 年) を参照。

そのほか、ある種の 13-ジヒドロ-PG $_1$ 型化合物類が先行技術に知られている。例えばジェイ・フリードら、*Annals of the New York Academy of Science* 18 巻 38 頁 (1971 年) を参照。これは

7-オキサ-13, 14-ジヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ を明らかにしている。又ラセミ体 13, 14-ジヒドロ-11 β -PGE $_1$ を明らかにしているアール・パッポ (R. Pappo) ら、*Tetrahedron Letters*, 2627, 2630 (1972 年) と、13, 14-ジヒドロ-11 β -PGE $_1$ を明らかにしているアール・パッポら、*Annals of the New York Academy of Science* 18 巻 64 頁 (1971 年) を参照。更に 13, 14-ジヒドロ-PGE $_1$ 型化合物類を明らかにしている次の特許を参照。ベルギー特許第 777,022 号 (ダウエント・ファームドック CPI 43791 T)、ドイツ公報特許公報第 1,925,672 号 (ダウエント・ファームドック CPI 41,084) 及びドイツ公報特許公報第 2,357,781 号 (ダウエント・ファームドック 42046 V)。

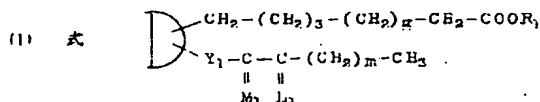
本発明は、新規プロスタグランジン類似体、これら類似体のエステル類、及びこれら類似体の薬理学的に受入れられる塩類を提供するものである。本発明は更に、これら類似体の低級アルカノエート類を提供している。

本発明は更に、これら類似体類を製造する新規

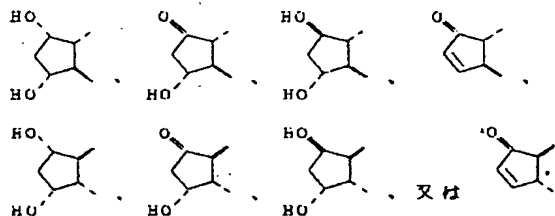
方法を提供している。

本発明は更に、これらの類似体の製造に有用な新規な化学的中間体を提供している。

本発明は次のものを明らかにしている。



(式中 D は



Y_1 は $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、

g は 1, 2, 又は 3 であり、

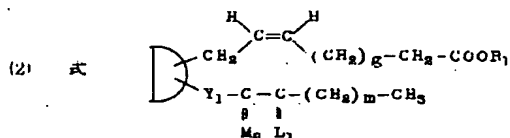
m は 1 ~ 5 であり、

M_1 は $\text{R}_5 - \text{OR}_6$ 又は $\text{R}_5 - \text{OH}$ であつて、ここで R_5 と

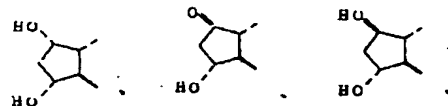
R_6 の一方が水素の時にのみ他方がメチルであることを条件とし、

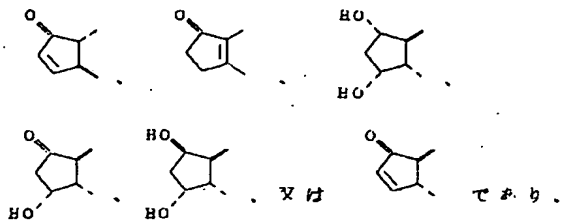
L_1 は $\text{R}_3 - \text{R}_4$ 、 $\text{R}_3 - \text{R}_4$ 又は $\text{R}_3 - \text{R}_4$ の混合物 (ここで R_3 と R_4 は水素、メチル又はフルオロであつて同じ又は別のものであるが、但し R_3 と R_4 の一方が水素又はフルオロの時にのみ他方がフルオロであることを条件としている) であり、

R_1 は水素、1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 10 個の炭素原子のシクロアルキル、7 ~ 12 個の炭素原子のアラルキル、フェニル、(クロロ又は 1 ~ 3 個の炭素原子のアルキル、2 又は 3 個で置換された) フェニル、又は薬理的に受入れられるカチオンである] のプロスタグランジン類似体。



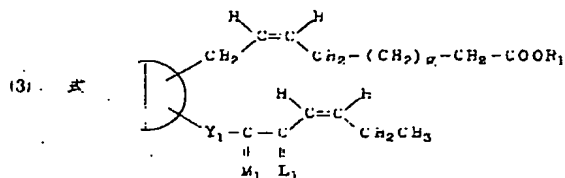
(式中 D は



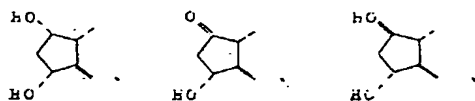


L_1 、 R_1 、 Y_1 、 g 及び m は上に定義されたとおりであり、

M_2 は CH_3 、 OH 、 CH_2 、 OH 、 H 、 OCH_3 、又は H 、 OCH_3 である。のプロスタグランジン類似体。



(式中 D は



(12) シス- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_g-\text{CF}_2-$ 、

(13) シス- $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-$ 、

(14) $-(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-$ 、

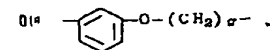
(15) $-(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_g-\text{CF}_2-$ 、

(16) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-$ 、

(17) $-(\text{CH}_2)_g-\text{O}-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-$ 、

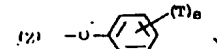
(18) $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_g-$ 、

(19) $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_g-$ 又は



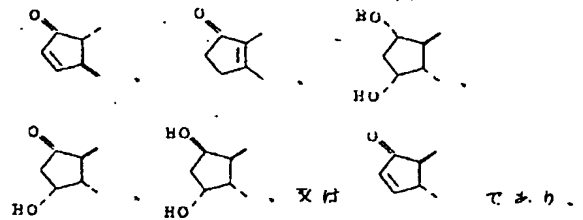
(ここで g は上に定義されたとおり)であり、

R_7 は (1) $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 、

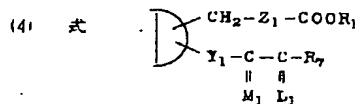


(4) シス- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、

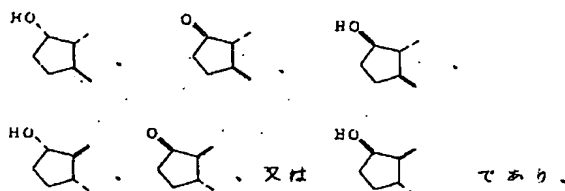
(ここで m は 1～5 であり、 T はクロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、1～3 個の炭素原子の



L_1 、 M_1 、 R_1 、 Y_1 、及び g は上に定義されたとおりである。のプロスタグランジン類似体。



(式中 D は



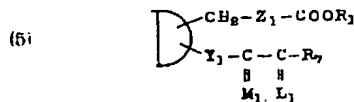
L_1 、 M_1 、 R_1 及び Y_1 は上に定義されたとおりであり、

Z_1 は (1) シス- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-$ 、

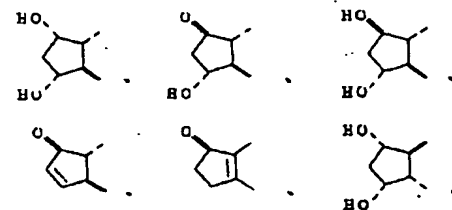
アルキル、又は 1～3 個の炭素原子のアルコキシであり、 g はゼロ、1、2 又は 3 であつて増々の T は同じ又は別のものであるが、 g は 2 個を越えない T がアルキル以外であることを条件とする)であり、更に R_3 と R_6 が水素又はメチルで同じ又は別のものである時のみ、 R_7 が

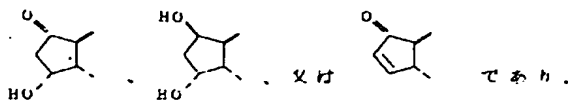


(ここで T と g は上に定義されたとおり)であることを条件としている)のプロスタグランジン類似体。及び

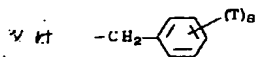
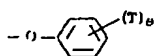


(式中 D は



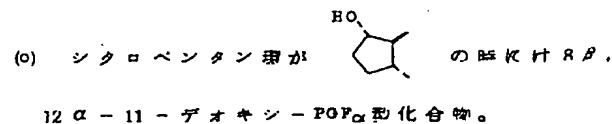
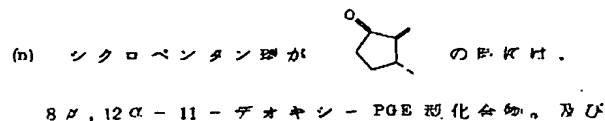
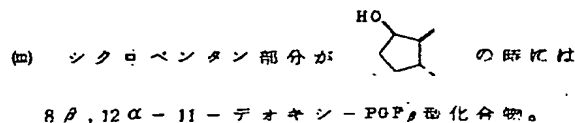
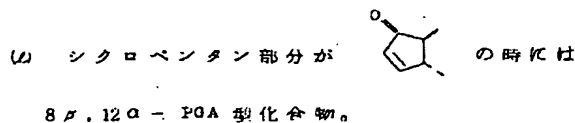
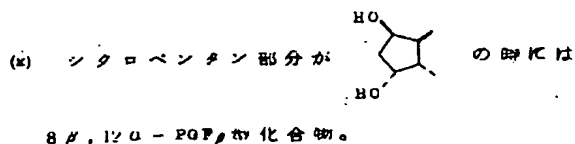
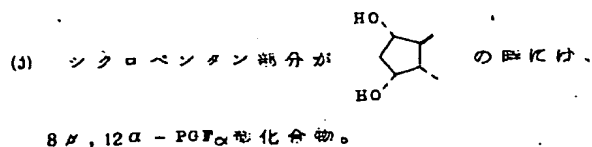
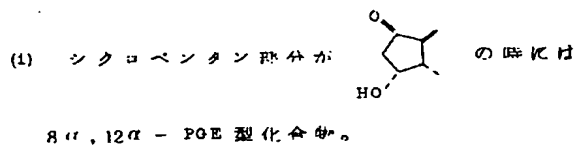
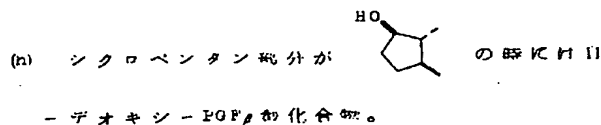
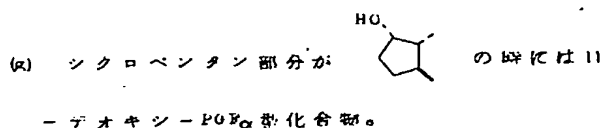
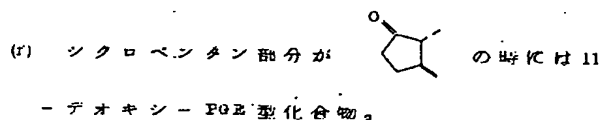
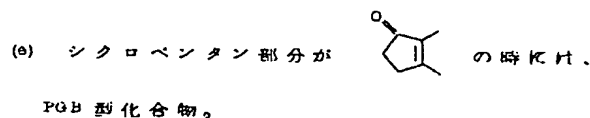
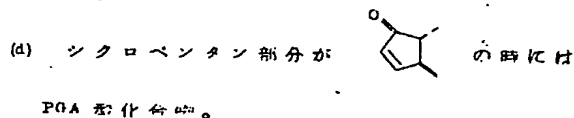
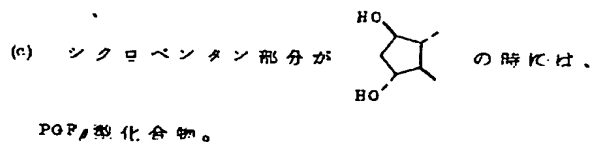
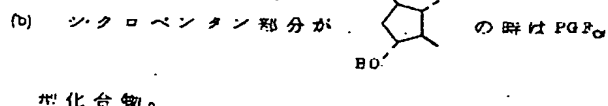
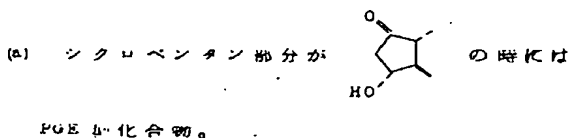


L_1 、 M_1 、 N_1 、 R_7 、 Y_1 、及び Z_1 に上記で定義されたとおりであり、但し、 R_7 が



(ここで T と θ は上に定義されたとおり)の時にのみ、 Z_1 はシス- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-$ 又は $-(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-$ であることを条件としている)のプロスタグランジン類似体。

本条中のプロスタグランジン類似体の範囲内で、次のものが上で定義されている。



Z_1 がシス- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-$ 又はシス- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_g-\text{CF}_3-$ の場合のプロスタグランジン類似体類は、PG₂化合物類と名付けられている。後者の化合物類は更に2,2-ジフルオロPG₂型化合物類として特徴づけられる。 g が2又は3の時には、この場合PGE₁中におけるカルボ

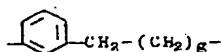
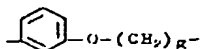
キシ末端鎖の 7 個の炭素原子の代りにそれぞれ 8 個又は 9 個の炭素原子を含有するため、こうして配載されるプロスタグランジン類似体は「2a-ホモ」又は「2a, 2b-ジホモ」化合物類である。これらの追加炭素原子は、c-2 と c-3 位置の間に加入されているものとして考えられる。従つて、これらの追加炭素原子は、c-2 から c-3 位置へ移つて c-2 a 及び c-2 b と呼ばれる。

其中 Z_1 が $-(CH_2)_3-(CH_2)_R-CH_2-$ 又は $-(CH_2)_3-(CH_2)_R-CH_2-$ (R は上に定義されたとおり) の時には、こうして配載される化合物類は PO_1 化合物類である。R が 2 又は 3 の時には、前述に於けられたとおり「2a-ホモ」及び「2b, 2b-ジホモ」化合物類が配載される。

Z_1 が $-CH_2-O-CH_2-(CH_2)_R-CH_2-$ の時には、こうして配載される化合物類は 5-オキサ- PO_1 化合物類として名付けられる。R が 2 又は 3 の時には、こうして配載される化合物類は上記のとおりそれぞれ「2a-ホモ」又は「2a, 2b-ジホモ」

それぞれ「2a-ホモ」又は「2a, 2b-ジホモ」化合物類として更に配載づけられる。

Z_1 がそれぞれ



の場合の本発明の新規化合物類について R が 1 の場合にそれぞれ 3-オキサ-3,7-インドール-17-フェニレン-4,5,6-トリノル又は 3,7-インドール-17-フェニレン-4,5,6-トリノル- PO_1 化合物類が配載される。R が 2 又は 3 の時には、上の化合物類は更にそれぞれ「2a-ホモ」又は「2a, 2b-ジホモ」 PO_1 化合物類として配載される。

c-13 から c-14 位置において $-C\equiv C-$ 部分を含有する本発明新規に配載のプロスタグランジン類似体は、「13,14-ジデヒドロ」化合物類として配載される。

R_7 が $-(CH_2)_m-CH_3$ (m は上に定義されたとおり)

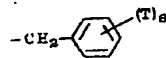
化合物類である。

Z_1 が $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_R-CH_2-$ (R は上に定義されたとおり) の時には、こうして配載される化合物類は「4-オキサ- PO_1 」化合物類と名付けられる。R が 2 又は 3 の時には、こうして配載される化合物類は、上に於けられたとおりそれぞれ「2a-ホモ」又は「2a, 2b-ジホモ」化合物類として更に配載づけられる。

Z_1 が $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_R-$ (R は上に定義されたとおり) の時には、こうして配載される化合物類は「3-オキサ- PO_1 」化合物類と名付けられる。R が 2 又は 3 の時には、こうして配載される化合物類は、前述に於けられたとおりそれぞれ「2a-ホモ」又は「2a, 2b-ジホモ」化合物類として更に配載づけられる。

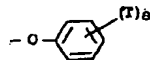
Z_1 が $\text{シス}-CH_2-CH=CH-(CH_2)_R-CH_2-$ (R は上に定義されたとおり) の時には、こうして配載される化合物類は「シス-4,5-ジデヒドロ- PO_1 」化合物類と呼ばれる。R が 2 又は 3 の時には、こうして配載される化合物類は上に於けられたとおり

の時には、こうして配載される化合物類は R がそれぞれ 1, 2, 4 又は 5 の時に「19,20-ジノル」、「20-ノル」、「20-メチル」又は「20-エチル」化合物類と名付けられる。 R_7 が



(T と R は上に定義されたとおり) の時には、こうして配載される化合物類は R がゼロの場合に、「17-フェニル-18,19,20-トリノル」化合物類と名付けられる。R が 1, 2 又は 3 の時には、対応する化合物類は「17-(置換フェニル)-18,19,20-トリノル」化合物類のように名付けられる。

R_7 が



(T と R は上に定義されたとおり) であつて、 R_3 又は R_4 のいずれもメチルでない時には、こうして配載される化合物類は、R がゼロの場合に「16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル」化合物類と名付けられる。R が 1, 2 又は 3 の時には、対応

する化合物は「16-(置換フェノキシ)-17,18,19,20-ナトラノル」化合物と名付けられる。 R_3 と R_4 の一方のみがメチル又は R_3 と R_4 の両方がメチルの際には、 R_7 が本動に定義されたとおりの対応する化合物は、それぞれ「16-フェノキシ又は16-(置換フェノキシ)-17,18,19,20-トリノル」化合物又は「16-メチル-16-フェノキシ又は16-(置換フェノキシ)-17,18,19,20-トリノル」化合物として名付けられる。

R_7 がシス- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ の際には、こうして定義される化合物類は、 Z_1 がシス- $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_g-\text{C}(\text{R}_2)_2-$ (ここで R_2 は水素又はフルオロ、又はその他の部分)であるかどうかによつて、それぞれ「 PG_3 」又は「17,18-ジデヒドロ- PG_3 」化合物類である。

R_3 と R_4 の少なくとも一方が水素でない際には、(上記の16-フェノキシ化合物類を除いて)「16-メチル」(R_3 と R_4 の一方のみがメチル)、「16,16-ジメチル」(R_3 と R_4 がともにメチル)、「16-フルオロ」(R_3 と R_4 の一方のみがフルオロ)。

糖鎖体については、本発明の新規プロスタグランジン類似体の供給を上記のように描くための規約を用いて、C-15でのR立体配置は「15-ヒドロキシ立体配置を含む」ている。更に本明細書のプロスタグランジンを描くために用いる規約によると、(15R)- PGE_1 はベータ立体配置での15-ヒドロキシ置換基をもっている。本発明の新規プロスタグランジン類似体の提示のための規約を用いて本明細書に描かれている対応(15R)-13,14-ジデヒドロ- PGE_1 化合物は、同様にベータ立体配置での15-ヒドロキシをもっている。こうして15-ヒドロキシ又は15-メトキシ部分がC-15で(15R)-13,14-ジデヒドロ- PGE_1 と同じ絶対立体配置をもつ場合の、本発明の新規プロスタグランジン類似体は、「15-エビ」化合物類と名付けられるであろう。「15-エビ」の指定がない際には、15-ヒドロキシ又は15-メトキシの立体配置が(15R)-13,14-ジデヒドロ- PGE_1 の絶対立体配置と同じである場合の、すなわち15α-ヒドロキシ立体配置の化合物が提示される。

「16,16-ジフルオロ」(R_3 と R_4 がともにフルオロ)化合物類が記載される。 R_3 と R_4 が異なる場合の化合物については、こうして提示されるプロスタグランジン類似体類は、C-16に非対称炭素原子を含む。従つて、二つのエビマー立体配置すなわち(16R)と(16S)が可能である。更に、本発明によつてC-16エビマー混合物(16R/S)が記載される。

R_5 がメチルの際には、こうして記載される化合物は「15-メチル」化合物類と名付けられる。 R_5 がメチルの際には、こうして記載される化合物は「15-メチルエーテル」化合物類と名付けられる。

更に本発明により、C-15でヒドロキシ又はメトキシの両エビマー立体配置が提供される。本明細書で論じられているように、哺乳類組織から得られる PGI_2 はC-15にR立体配置をもっている。更に本明細書に描かれているように、哺乳類組織から得られる PGI_2 は、「アルファ」立体配置での15-ヒドロキシ部分をもっている。

哺乳類組織から得られる PGI_2 の13,14-ジ^テヒドロ

従つて、前節に示したとおり、本明細書で明らかにされている新規PG類似体類は、ネルソン・エヌ・エイ(Nelson, N.A.), J. Med. Chem. 17巻 911頁(1974年)に記載された方式によつて名付けられている。

1~12個の炭素原子のアルキルの例はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、及びそれらの異性型である。

アルキル置換シクロアルキルを包含する3~10個の炭素原子のシクロアルキルの例は、シクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、2,2-ジメチルシクロプロピル、2,3-ジエチルシクロプロピル、2-ブチルシクロプロピル、シクロブチル、2-メチルシクロブチル、3-プロピルシクロブチル、2,3,4-トリエチルシクロブチル、シクロペンチル、2,2-ジメチルシクロペンチル、2-ペンチルシクロペンチル、3-第三ブチルシクロペンチル、シクロヘキシル、4-第三ブチルシクロヘキシル、3-イソプロピルシクロヘキシル、

2,2-ジメチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクタール、シクロノニル、及びシクロデシルである。

7~12個の炭素原子のアラルキルの例は、ベンジル、2-フェニエチル、1-フェニルエチル、2-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、3-フェニルブチル、2-(1-ナフチルエチル)及び1-(2-ナフチルメチル)である。

クロロ又は1~4個の炭素原子のアラルキル1~3個で置換されたフェニルの例は、p-クロロフェニル、m-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、p-トリル、m-トリル、o-トリル、p-エチルフェニル、p-tert-ブチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、4-クロロ-2-メチルフェニル、及び2,4-ジクロロ-3-メチルフェニルである。



(ここでTは1~3個の炭素原子の

アラルキル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル又は1~3個の炭素原子のアルコキシであり、

2,6-, 3,4-, 又は3,5-)ジクロロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、(3-又は4-)クロロ-2-フルオロフェニル、(o-, m-, 又はp-)トリフルオロメチルフェニル、(o-, m-, 又はp-)メトキシフェニル、(o-, m-, 又はp-)エトキシフェニル、(4-又は5-)クロロ-2-メトキシフェニル、及び2,4-ジクロロ(5-, 又は6-)メチルフェニルである。

本発明の新規プロスタグランジン類似体は、新規プロスタグランジン類似体がプロスタグランジン様の活性を有する点で、上記プロスタグランジン類に対応する。

特許明では、本発明の、8β, 12α-PGE-, 11-デオキシ-8β, 12α-PGE-, PGE-及び11-デオキシ-PGE化合物類は、これら新規PGE-、及び11-デオキシ-PGE-化合物がPGE化合物類が使用される上記目的の各々に対して有用でありかつ上記のようなPGE化合物類と同じ方法で使用されると言う理由で、上記のPGE化合物類に対応す

る。0はゼロ、1、2、又は3であるが、但し2個を認めるTがアルキル以外であることを条件とする)の例はフェニル、(o-, m-, 又はp-)トリル、(o-, m-, 又はp-)エチルフェニル、2-エチル-p-トリル、4-エチル-o-トリル、5-エチル-m-トリル、(o-, m-, 又はp-)プロピルフェニル、2-プロピル-(o-, m-, 又はp-)トリル、4-イソプロピル-2,6-キシリル、3-プロピル-4-エチルフェニル、(2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-又は2,4,5-)トリメチルフェニル、(o-, m-, 又はp-)フルオロフェニル、2-フルオロ-(o-, m-, 又はp-)トリル、4-フルオロ-2,5-キシリル、(2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-又は3,5-)ジフルオロフェニル、(o-, m-, 又はp-)クロロフェニル、2-クロロ-p-トリル、(3-, 4-, 5-又は6-)クロロ-o-トリル、4-クロロ-2-プロピルフェニル、2-イソプロピル-4-クロロフェニル、4-クロロ-3,5-キシリル、(2,3-, 2,4-, 2,5-,

る。

本発明の8β, 12α-PGFα-, 11-デオキシ-8β, 12α-PGFα-, PGFα-及び11-デオキシ-PGFα化合物類は、これら新規PGFα-、及び11-デオキシ-PGFα化合物類が、PGFα化合物類が使用される上記目的の各々に対して有用であり、かつ上記のようにPGFα化合物類と同じ方法で用いられると言う理由で上記のPGFα化合物類に対応する。

本発明の8β, 12α-PGFβ-, ~~8β, 12α-PGFβ-~~ 11-デオキシ-PGFβ-, 11-デオキシ-8β, 12α-PGFβ-化合物類は、これら^{新規}PGFβ-、及び11-デオキシ-PGFβ-化合物類が、PGFβ化合物類が使用される上記の目的の各々に対し有用であり、かつ上記のようなPGFβ化合物類と同じやり方で使用されると言う理由で上記のPGFβ化合物類に対応する。

本発明のPGA-又は8β, 12α-PGA化合物類は、これら^{新規}PGA化合物類がPGA化合物類が使用される上記目的の各々に対して有用であり、かつ上記のようなPGA化合物類と同じやり方で使用されると言う理由で、上記のPGA化合物類に対応する。

本発明のPOB加化合物類は、これらのPOB化合物がPOB化合物類を使用する上記目的の各々に対して有用であり、かつ上記のようなPOB化合物類と同じやり方で使用されるとゆう理由で上記のPOB化合物類に対応する。

上記のプロスタグランジン類似すべて既知化合物においても相対的生物学的応答を記すのに効力がある。その上に多くの応用例で、これらの既知プロスタグランジン類は、不佻にも知かい生物学的活性をもっている。

それと異くほど対照的に本発明の新規プロスタグランジン類似体類は、プロスタグランジン類生物学的応答を記す能力に関しては實質的により選択的であり、かつ實質的により長い生物学的活性の持続期間を有している。かくてこれら新規プロスタグランジン類似体類は各々上記の既知プロスタグランジンの1種よりも投与に対して示した薬理的効果の少くとも一つに対し、驚異的かつ予想外に有用である。なぜならそれは既知プロスタグランジンとは異なつた、より狭いスペクトラ

ムの生物学的効力をもち、従つて同じ目的にそのプロスタグランジンを使用するときよりも、望ましくない副作用を常的にも同程度でも少なくしか起さないからである。その上、その配製された活性のため、留んでいる新薬を達成するのに新規プロスタグランジン類似体より少ない回数のより少量の投与がしばしば不効であるからである。

新規プロスタグランジンと比較すると、本発明の新規プロスタグランジン類似体、特に下に記載されている好ましいPOB類似体のもう一つの利点は、対応プロスタグランジンが上記のようにこれらプロスタグランジンを使用するときには解熱内、筋肉内又は皮下の注射又は注入と与へる方法によつてのみ有効であるこれらの場合に、これら新規POB類似体が経口、舌下、筋内、口腔内又は直腸内に効率的投与されることである。これらの代りの投与経路はより回数が少く、短時間の又は少量の投与でこれら化合物の体中の均一水準の維持を助け、患者による自己投与を可能とするので有利である。

従つて本発明の新規、プロスタグランジン類似

体類は種々の目的に対して種々の方法で、例えば静脈内、筋肉内、皮下、経口、筋内、直腸、口腔、舌下、局所的、および持続作用には無関係な片の形で投与される。筋内注射又は注入には、無菌的滅菌水溶液が好ましい。この目的には、本発明の新規化合物類中におけるR₁を水素又は生理学的に受入れられる陰イオンとするのが、水溶液の調製のため好ましい。皮下又は筋肉内注射には、水素又は非水溶液体中の酸、塩又はエステル型の化合物の酸又は無機塩が使われる。滴剤の製剤学的形態を伴つた錠剤、カプセルおよびシロップ、エリキジュール剤および注射剤のようが数例を挙げ、経口、舌下投与に使われる。直腸又は筋内投与には、この投与に知られたとありにつくられる坐薬が使われる。経腸移行の場合は、この物質を含むか投与させた新規剤又はシリコンゴムカプセル又はその他の媒体が使われる。

本発明の好ましいナオキシ-POB化合物類は、その化学構造は、脱水と塩位に対して対応プロスタグランジンより感受性を少なくさせる。従つてこ

れらの化合物は驚異的かつ予想外の安定性及び有効期間を示す。

本発明の新規POB類似体は、上記の目的に対し好ましい形態で、エステル型で、及び生理学的に受入れられる塩型で用いられる。エステル型を用いる時は、そのエステルはR₁についての上の定義の範囲内の任意のものである。しかしエステルを1~12個の酸素原子のアルキルとするのが好ましい。身体又は実験動物系による化合物の透過吸収には、アルキルエステルのうち、メチルとエチルが特に好ましい。また直鎖のオクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、及びドデシルは身体又は実験動物系での持続作用にとつて特に好ましい。

上記目的に有用な本発明の新規プロスタグランジン類似体類の生理学的に受入れられる塩類は、薬理学的に受入れられる金属陽イオン、アンモニウム、アミン陽イオン、又は配位アンモニウム陽イオンである。

特に好ましい金属陽イオンは、アルカリ金属例えはリチウム、ナトリウム及びカリウムから、及

びアルカリ土類金属例えばマグネシウムとカルシウムから誘導されるものであるが、但しその他の金属例えばアルミニウム、亜鉛及び鉄の陽イオン類も本発明の範囲内に入る。

薬理学的に受入れられるアミン陽イオン類は、第一級、第二級、又は第三級アミン類から誘導されるものである。適当なアミン類の例は、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジブチルアミン、トリイソプロピルアミン、N-メチルヘキシルアミン、デシルアミン、ドデシルアミン、アリルアミン、クロチルアミン、シクロペンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン、 α -フェニルエチルアミン、 β -フェニルエチルアミン、エチレンジアミン、ジエチレントリアミン等、約18個までの炭素原子を含有する脂肪族、脂環式、及び芳香脂族アミン類、並びに複素環式アミン類、例えばピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン、及びその低級アルキル誘導体類、例えば1-メチルピペリジン、4-エチル

モルホリン、1-イソプロピルピロリジン、2-メチルピロリジン、1,4-ジメチルピペラジン、2-メチルピペリジン等、並びに水に溶解するか親水性の基を含有するアミン類、例えばモノ-、ジ-及びトリエタノールアミン、エチルジエタノールアミン、N-ブチルエタノールアミン、2-アミノ-1-ブタノール、2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオール、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N-フェニルエタノールアミン、N-(β -第三アミルフェニル)ジエタノールアミン、ガラクタミン、N-メチルグルカミン、N-メチルグルコサミン、エフェドリン、フェニルエフリン、エピネフリン、プロカイン等である。その外に有用なアミン類は例えばリジン及びアルギニンの塩基性アミノ酸塩である。

適当な薬理的に受入れられる第四級アンモニウム陽イオンの例は、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、ベンジルトリメチルアンモニウム、フェニルトリエチルアンモニウム

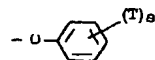
等である。

本発明の新薬例は遊離酸塩で又は、ヒドロキシ部分がアセトキシ、プロピオキシ、ブチロキシ、バネロキシ、ヘキサノイロキシ、ヘプタノイロキシ、オクタノイロキシ及びこれらの部分の分枝鎖アルカノイロキシ誘体のような低級アルカノエート部分へ転化されている形で、上記目的に用いられる。これらのアルカノエート等の中で、上記目的に特に好ましいのはアセトキシ化合物である。これらの遊離ヒドロキシ及びアルカノイロキシ化合物はすべて上記のとおりの特徴として、エステルとして、及び塩形で用いられる。

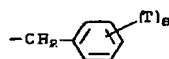
生物学的効果の解熱性、効力、及び活性期間の増進を併せるため、本発明の範囲内のある種の化合物が好ましい。

カルボキシル基側鎖が7個又は9個の炭素(又は炭素と酸素)原子を含有するのが好ましく、それが7個すなわちフロスタグランジン類の天然の鎖を含有するのが特に好ましい。更に他方の側

鎖が $-(CH_2)_m-CH_3$ を含有する場合には、 m が3であるのが好ましい。 R_7 が

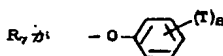


又は

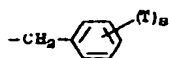


の場合の化合物に対しては、 m がゼロ又は1であり、また T がクロロ、フルオロ、又はトリフルオロメチルであるのが好ましい。

R_3 と R_4 の少なくとも一方がメチル又はフルオロである場合の化合物に対しては、 R_3 と R_4 の両方が水素であるのが好ましい。 R_3 と R_4 の少なくとも一方がメチルである場合の化合物に対しては、 R_3 と R_4 が共に水素であるのが好ましい。



又は



である場合の化合物に対

しては、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 の全部が水素であるのが好ましい。

メチレンがオキサに置きかえられている ($-\text{CH}_2-$ の代わりに $-\text{O}-$) 化合物類に対しては、このような置換が 2-5 になることが好ましい。

更に、15-ヒドロキシ又は 15-メトキシが 15-エビ立体配向でないこと、すなわち新規 13, 14-ジテヒドロ-PG 類似体の式を種くしてヒドロキシがアルファ立体配向であることが好ましい。

上の選択の二つ又はそれ以上を満足させるような化合物群に好ましい。更に、上の選択は、本明細書に明らかにされている新規プロスタグランジン類似体の任意の属の式の範囲内の好ましい化合物を記載するという明白な意図がある。こうして例えば上の選択は、下の表中に与えられているプロスタグランジン類似体の各式の範囲内の好ましい化合物を記載している。

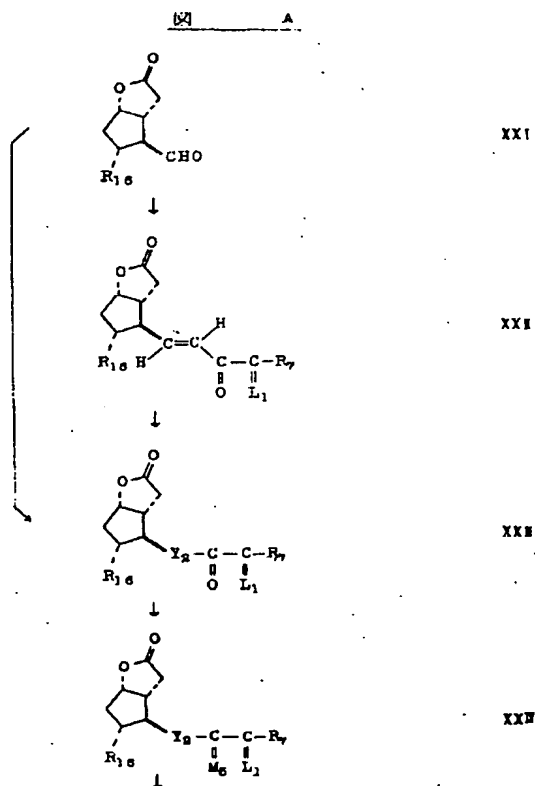
ここで述べる決裁を解決するもう一つの面として、本明細書で用いられている種々のプロスタグランジンのシクロペンタン環構造は、本明細書で

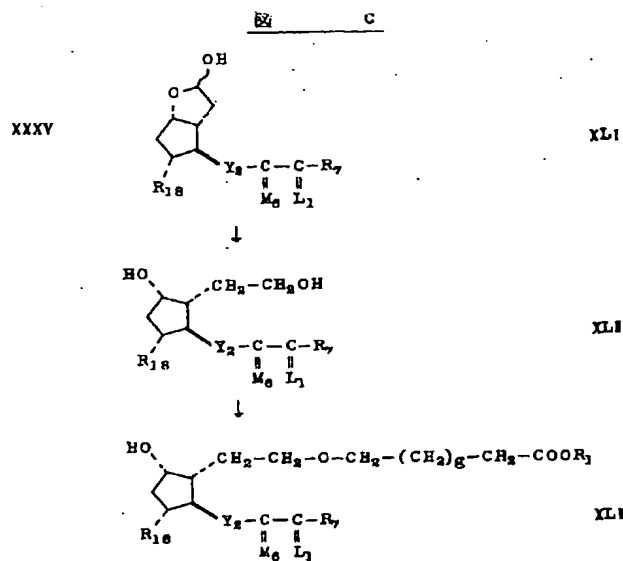
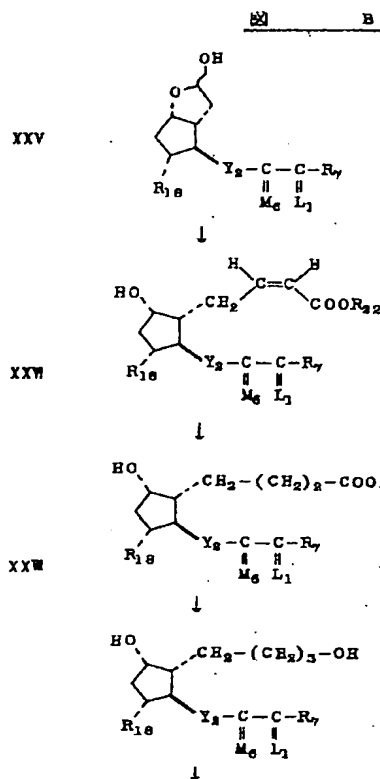
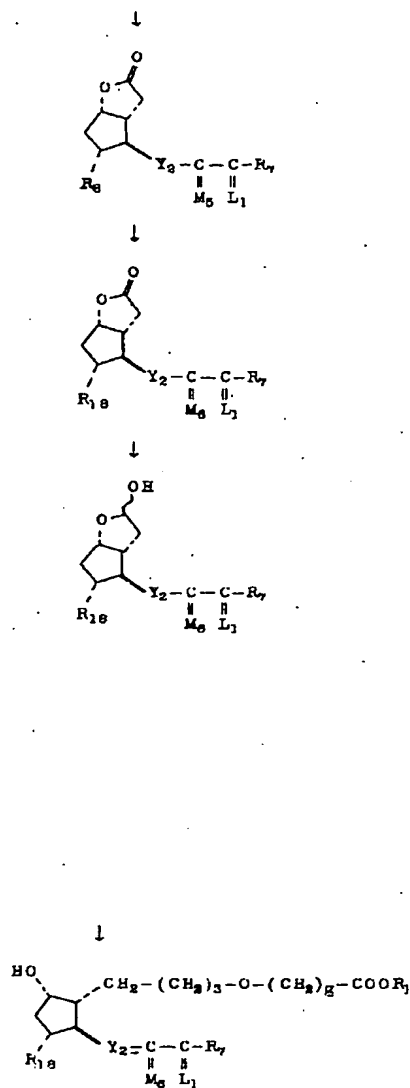
明らかにされた新規プロスタグランジン類似体の命名と分類に有用な特定の「親構造」を各々代表している。更に、ある式が単一のシクロペンタン環構造を明示する本明細書で明らかにされた PG 類似体の一つの例を指定する場合、新規プロスタグランジン類似体にして本明細書で引用された残りのシクロペンタン環構造の一つを明示する PG 類似体の各々の対応する置換、化合物類の同じく好ましい類を奨む意図がある。このため例えば、本明細書の一つの式によつて括かれる $\text{PGF}_{2\alpha}$ 類生成物の各々によつて、 PGF_2- 、 $\text{PGE}-$ 、及び 11-デオキシ-PGF $_{2\alpha}$ 類生成物の対応する置換、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 類生成物の群のように本明細書の同じく好ましい類換である。

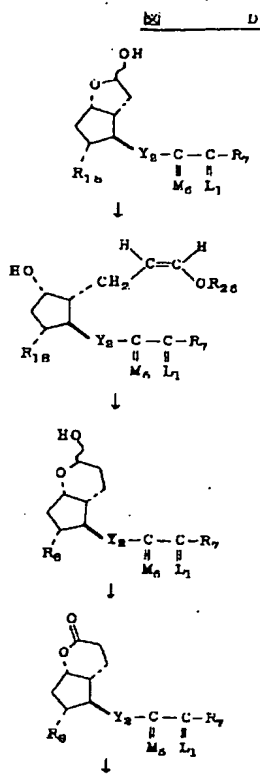
更に、任意のシクロペンタン環構造の PG 類似体の置換の群が本明細書に記載されている場合に、残りのシクロペンタン環構造の各々のものの PG 類似体の対応する置換の群は、本発明の同じく好ましい類換を奨む意図がある。

本明細書の 1 は、本発明の新規プロスタグラン

ジン類似体がつくられる方法を記載している。







L I

L V

L II

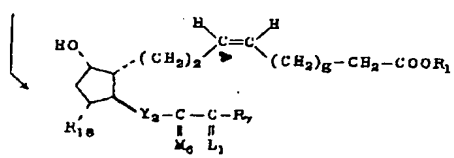
L VI

L III

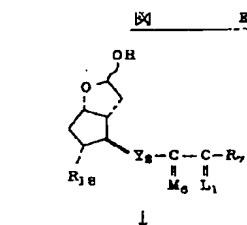
L VII

L IV

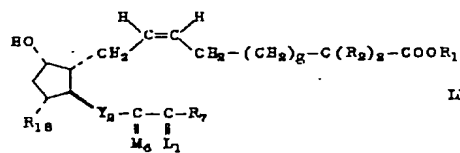
L VIII



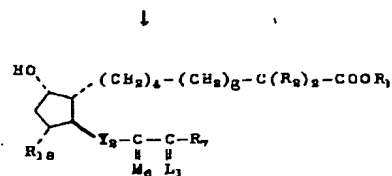
LIX



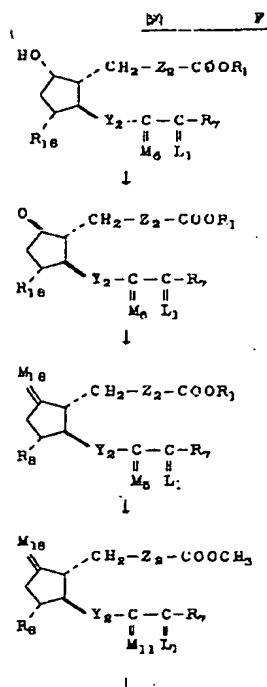
LXI



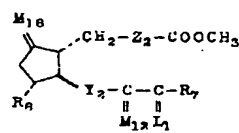
LXI



LXII

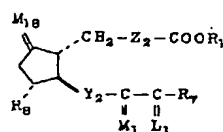


LXXI



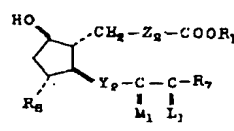
LXXV

LXXII



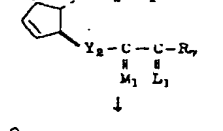
LXXVI

LXXIII

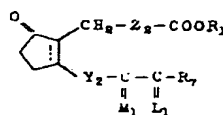


LXXVII

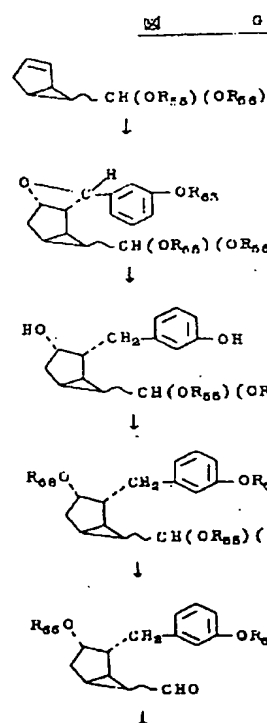
LXXIV



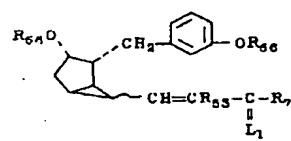
LXXVIII



LXXIX

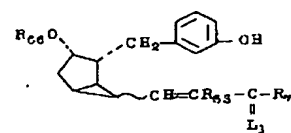


LXXXI



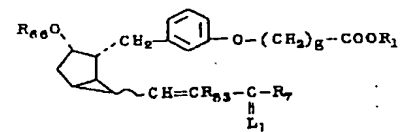
LXXXII

LXXXII



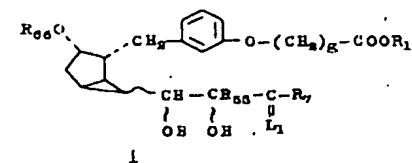
LXXXIII

LXXXIII

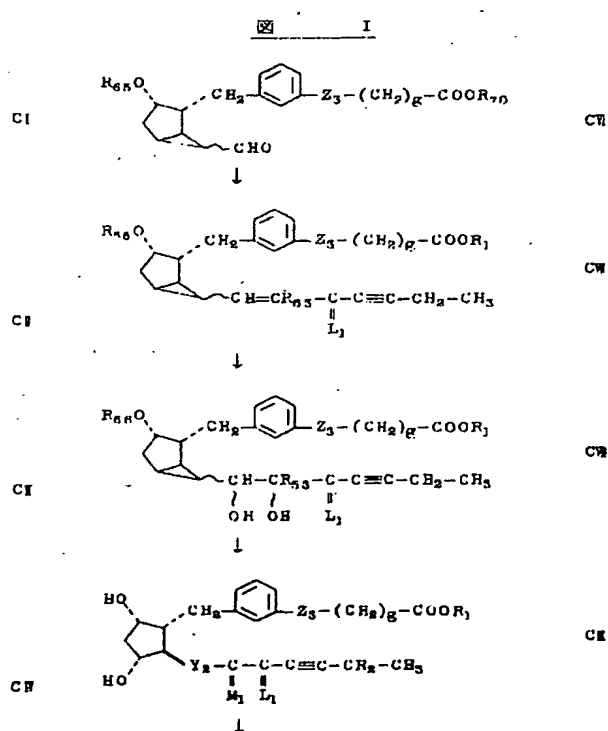
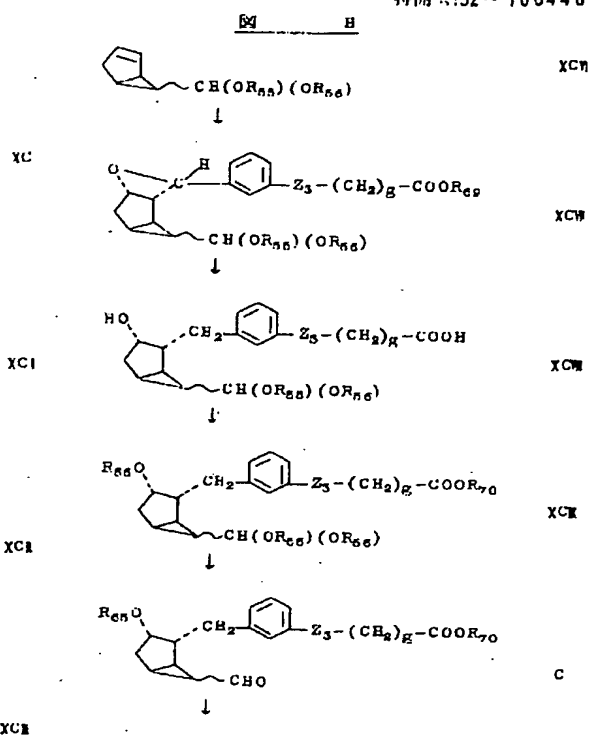
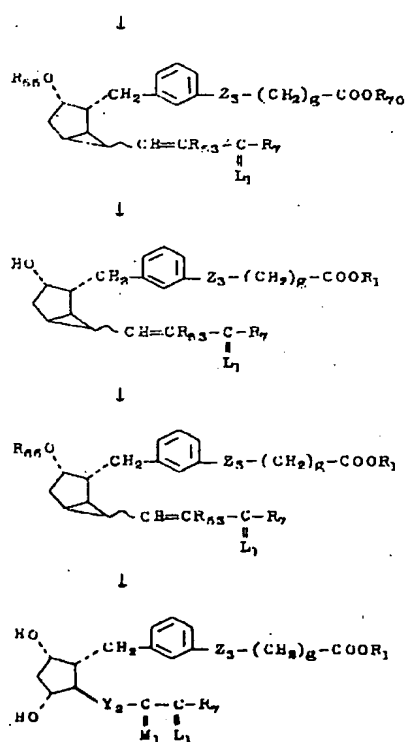
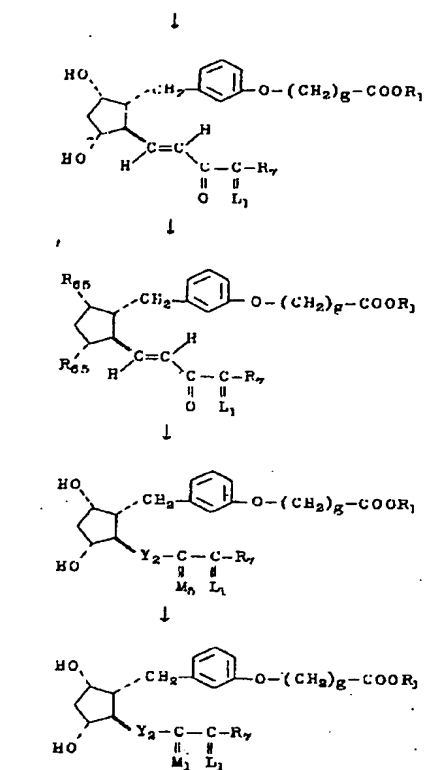


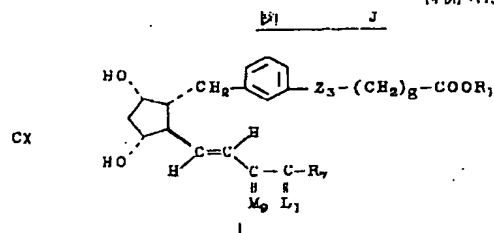
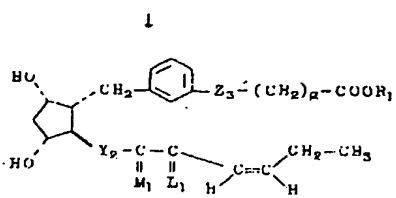
LXXXIV

LXXXIV

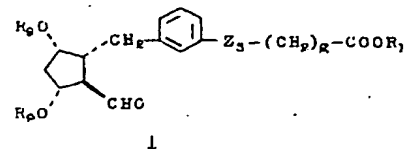


LXXXV

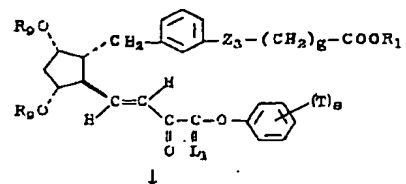




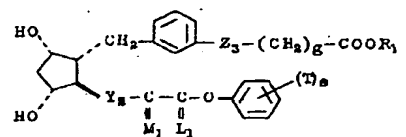
CXI



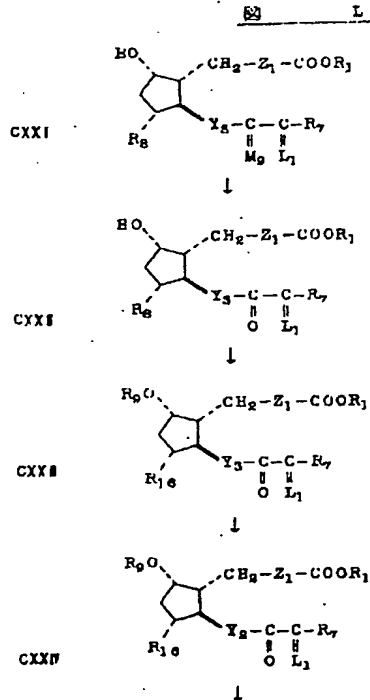
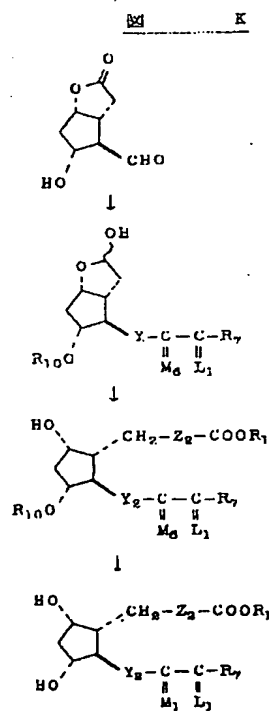
CXII



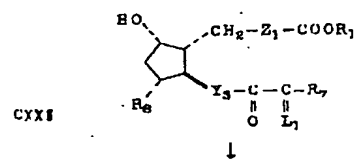
CXIII



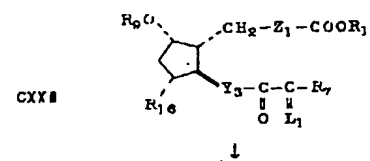
CXIV



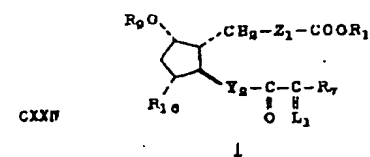
CXXII



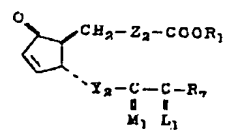
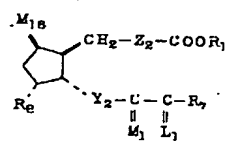
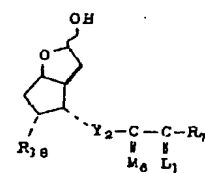
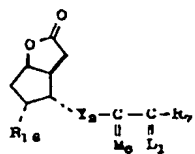
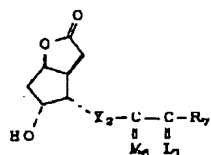
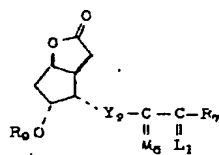
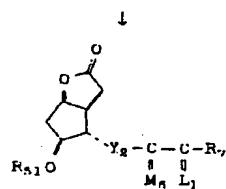
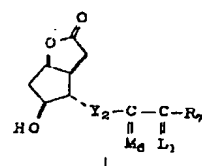
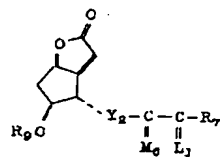
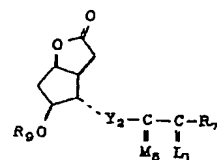
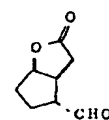
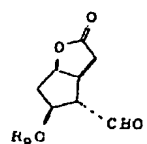
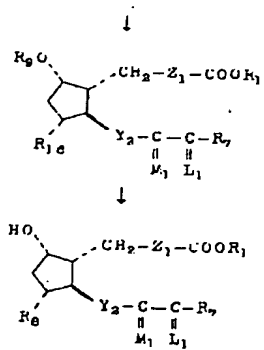
CXXIII

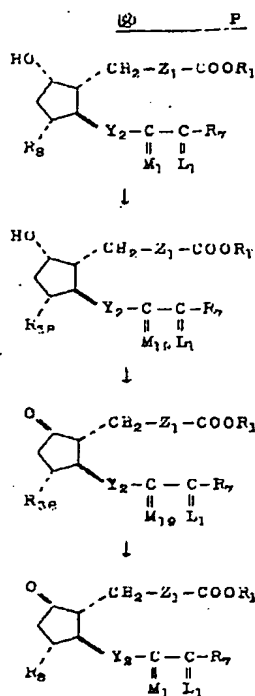


CXXV



CXXVII



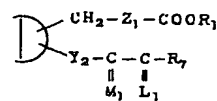


CLXXI

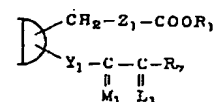
CLXXI

CLXXII

CLXXIII

 \xrightarrow{R} 

CLXXXI



CLXXXII

次に示して R_1 、 Y_1 、 R_7 、 M_1 、 L_1 、 Z_1 及び g 以上に定義されたとおりである。

D は上に示したように定義されたとおりである。

R_8 は $H-OH$ 、 $H-OH$ 、 $H-OCH_3$ 、 $H-OCH_3$ 又は CH_3-OH と CH_3-OH との混合物である。

R_9 は $H-OR_{10}$ 、 $H-OR_{10}$ 、 $H-OCH_3$ 、 $H-OCH_3$ 、又は CH_3-OR_{10} と CH_3-OR_{10} との混合物（ここで R_{10} は封鎖基）である。

M_7 は $H-OR_{31}$ 、 $H-OR_{31}$ 、 CH_3-OR_{31} 、 CH_3-OR_{31} 、 $H-OCH_3$ 、又は $H-OCH_3$ （ここで R_{31} は例 N 及び本文中で下に定義されている封鎖基）である。

M_8 は $H-OH$ 又は $H-OH$ である。

M_{11} は CH_3-OH と CH_3-OH との混合物である。

M_{12} は CH_3-OH 又は CH_3-OH である。

M_{16} は $H-OH$ 、 $H-OH$ 又は $H-OH$ である。

M_{19} は R_8 がメチルの時には R_8-OR_9 又は R_8-OR_9 であり、 R_8 が水素の時には $R_{39}-O-Si-(O_1)_3$ 又は $R_{39}-O-Si-(O_1)_3$ （ここで R_{39} は水素又はメチルで、 R_8 と同じ）である。

R_2 は水素又はフルオロである。

R_8 は水素又はヒドロキシである。

R_9 は水素又は $-OR_9$ であつて、ここで R_9 は下に定義されるアシル保護基である。

R_{10} は水素又は $-OR_{10}$ （ここで R_{10} は上に定義されたとおり）である。

R_{22} はメチル又はエチルである。

R_{26} はアルキル、アラキル、シクロアルキル等を含めたヒドロカルビルである。これらのヒドロカルビル基の例は 2-メチルブチル、イソペンチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、トリデシル、オクタデシル、ペンシル、フェニル、p-メチルフェニル、1-メチル-3-フェニルプロピル、シクロヘキシル、フェニル及びp-メチルフェニルを含む。

g は 1~4 個の炭素原子のアルキル、3~10 個の炭素原子のシクロアルキル、7~12 個の炭素原子のアラキル、フェニル、又は（フルオロ、クロロ又は 1~4 個の炭素原子のアルキル 1 又は 2 個で置換された）フェニルであるが、但し $-Si-(O_1)_3$ 部分で残りの O_1 は同じ又は別であることを条件と

心している。

R_{0n} は水素又は G_1 が上記分類のとおりのもので、 $-O-R_1-(G_1)_3$ である。

R_0 はアシル保護基である。 R_0 によるアシル保護基は次のものを包含する。

(a) ベンゾイル

(b) (1～4個の炭素原子のアシル、7～12個の炭素原子のフェニルアシル、又はニトロ1～5個で置換された) ベンゾイル

(但し、2個を異なる位置に置換されたアシル以外であり、置換基中の全炭素原子数が10個を越えないこと、更に置換基が同じ又は別のものであるとの条件付きである)

(c) (2～5個の炭素原子のアлкоキシカルボニルで置換された) ベンゾイル

(d) ナフトイル

(e) (1～4個の炭素原子のアシル、7～10個の炭素原子のフェニルアシル、又はニトロの1～9個で置換された) ナフトイル

(但し、結合芳香族環のいずれかの環上の2個を

特開 昭52-100446 (29)

置換しない置換基がアルキル以外であること、結合芳香族環のいずれかの環上の置換基の全炭素原子数が10炭素原子を越えないこと、更に種々の置換基が同じ又は別のものであるとの条件付きである)

(f) 2～12個の炭素原子のアリカノイル

本明細書中のヒドロキシ含有化合物類のアシル置換体をつくるには、この技術に一般に知られた方法が使用される。こうして例えば式 R_0OH (式中 R_0 は上に定義されたとおり) の芳香族醇、例えば安息香酸を、脱水剤例えば硫酸、塩化亜鉛、又は塩化ホスホリルの存在下にヒドロキシ含有化合物と反応させるか、又はその代わりに式 $(R_0)_2O$ の芳香族醇無水物、例えば無水安息香酸を使用する。

しかし好ましくは上節に述べた方法は、適当なアシルハライド例えば R_0Hal 、(式中 Hal はクロロ、ブロモ、又はヨード) を使用して進行する。例えば塩化ベンゾイルを塩化水素除去剤、例えばピリジン、トリエチルアミン等のような第三級アミンの存在下に、ヒドロキシ含有化合物と反応させる。反応は、一般にこの技術に知られた手順を

使用して、種々の条件下に実施される。粉して原料を配合し、例えば20～60℃を使用して、反応体を液体媒体、例えば過熱のピリジン、又はベンゼン、トルエン、又はクロロホルムのような不活性液体中で溶解させる。アシル化剤は化学無酸又は実質的に化学無酸の過熱分を使用する。

R_0 の例として以下の化合物が挙げられる (R_0OH)、無水物 ($(R_0)_2O$)、又は塩化アシル (R_0Cl) として入手できる。ベンゾイル、塩化ベンゾイル、例えば (2-, 3-, 又は 4-) メチルベンゾイル、(2-, 3-, 又は 4-) エチルベンゾイル、(2-, 3-, 又は 4-) イソプロピルベンゾイル、(2-, 3-, 又は 4-) 第三ブチルベンゾイル、2,4-ジメチルベンゾイル、3,5-ジメチルベンゾイル、2-イソプロピルトルイル、2,4,6-トリメチルベンゾイル、ペンタメチルベンゾイル、 α -フェニル-(2-, 3-, 又は 4-) トルイル、(2-, 3-, 又は 4-) フェネチルベンゾイル、(2-, 3-, 又は 4-) ニトロベンゾイル、(2,4-, 2,5-, 又は 2,3-) ジニトロベンゾイル、2,3-

ジメチル-2-ニトロベンゾイル、4,5-ジメチル-2-ニトロベンゾイル、2-ニトロ-6-フェネチルベンゾイル、3-ニトロ-2-フェネチルベンゾイル、モノエステル化フタロイル、イソフタロイル又はテレフタロイル、(1-又は2-) ナフトイル、置換ナフトイル例えば (2-, 3-, 4-, 5-, 6-又は7-) メチル-1-ナフトイル、(2-又は4-) エチル-1-ナフトイル、2-イソプロピル-1-ナフトイル、4,5-ジメチル-1-ナフトイル、6-イソプロピル-4-メチル-1-ナフトイル、8-ベンジル-1-ナフトイル、(3-, 4-, 5-, 又は 8-) ニトロ-1-ナフトイル、4,5-ジニトロ-1-ナフトイル、(3-, 4-, 6-, 7-, 又は 8-) メチル-1-ナフトイル、4-エチル-2-ナフトイル、及び (5-又は 8-) ニトロ-2-ナフトイル及びアセチル。

従つて、塩化ベンゾイル、塩化4-ニトロベンゾイル、塩化3,5-ジニトロベンゾイル等、すなわち上の R_0 値に対応する R_0Cl 化合物類を使用して

(1969年)を参照。有用であることがわかつた封鎖基は、次のものを包含する。

(1) テトラヒドロピラニル、

(2) テトラヒドロフラン、及び

(3) 式 $-C(OH_{R_{11}})(R_{12})-CH(R_{13})(R_{14})$ の基

式中 R_{11} は1~18個の炭素原子のアルキル、3~10個の炭素原子のシクロアルキル、7~12個の炭素原子のアラルキル、フェニル又は(1~4個の炭素原子のアルキルの1、2又は3個で置換された)フェニルであり、 R_{12} と R_{13} は、1~4個の炭素原子のアルキル、フェニル、又は(1~4個の炭素原子のアルキルの1、2又は3個で置換された)フェニルであるか、又は R_{12} と R_{13} を一併に取ると $-(CH_2)_a-$ 又は $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ であつて、式中 a は3、4、又は5であり、 b は1、2、又は3であり、かつ c は1、2、又は3であるが、但し b プラス c が2、3、又は4であること、更に R_{12} と R_{13} は同じ又は別のものであることを条件とし、また R_{14} は水素又はフェニルである。

よい。塩化アシルが入手できない場合には、これをこの技術に知られたとおりに対応する酸と五塩化磷がらつくる。 R_9OH 、 $(R_9)_2O$ 又は R_9Cl 反応体が、カルボニル結合位面に隣接する炭素原子の両方の上に、かさばつた封鎖となるような封鎖基例えば第三ブチルをもたないことが好ましい。

R_9 によるアシル封鎖基はアシル化によつて除かれる。この目的にアルカリ金属炭酸塩を溶媒溶液中で効果的に使用する。例えば約50℃でメタノール中の炭酸カリウムを使用するのが有利である。

R_{10} の範囲内の封鎖基は、ヒドロキシ基の水素と置換し、本発明で用いられる転化に使われる試薬にヒドロキシ基ほどには攻撃されず、また反発的でもなく、その他プロスタグランジン生成物の製造における炭素の炭化で水素と置換できるような任意の基である。おつかの封鎖基、例えばテトラヒドロピラニル及び置換テトラヒドロピラニルがこの技術に知られている(イー・ジュー・コリー(E. J. Corey)、Proceeding of the Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical

封鎖基 R_{10} がテトラヒドロピラニルのとき又は本明細書の図式中間体類の任意のヒドロキシ基分のテトラヒドロピラニルエーテル誘導体は、例えば β -ツトルエンスルホン酸又はピリジン塩酸塩のような塩基の存在下ジクロロメタンのような溶媒中で、ヒドロキシ含有化合物と、2,3-ジヒドロピランとの反応により得られる。ジヒドロピランは化学実験の大消費で、最もしくは化学実験の4~10倍で使用する。反応は通常約20~50℃で1時間以内で完了する。

封鎖基がテトラヒドロフランのときには、前記の記載のように2,3-ジヒドロフランが2,3-ジヒドロピランの代りに使われる。

封鎖基が

式 $-C(OH_{R_{11}})(R_{12})-CH(R_{13})(R_{14})$

(ここで R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} は上記定義のとおり)

の場合、適当な試薬はビニルエーテル例えばインブチルビニルエーテル又は

式 $C(OH_{R_{11}})(R_{12})=C(R_{13})(R_{14})$

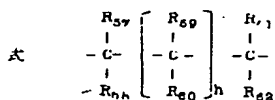
(ここで R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} は上記定義のとおり)

の任意のビニルエーテルであるか、又は不飽和環式又は複素環式化合物、例えば1-シクロヘキセン-1-イルメチルエーテル又は5,6-ジヒドロ-4-メトキシ-2H-ピランである。シー・ビー・リース(C. B. Reese)著、ジャーナル オブ ケミカル ソサエティ、89巻、3366頁(1967年)を参照。その様なビニルエーテル類及び不飽和化合物類に対する反応条件は上記のジヒドロピランのそれらと同様である。

R_{10} による封鎖基は、温和な酸加水分解によつて除去される。例えば55℃より低い温度で(1)メタノール中の炭酸、(2)酢酸、水及びテトラヒドロフランの混合物、又は(3)テトラヒドロフラン中のくえん酸水溶液又は硝酸水溶液との反応によつて、封鎖基の加水分解が達成される。

R_{55} は水素又は1~4個の炭素原子のアルキルである。 R_{56} と R_{58} は1~4個の炭素原子のアルキルで同じ又は別のものであるか、又は一緒に取ら

れる時、

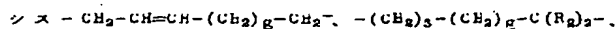


のれをわす。式中 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 及び R_{62} は水素、1～4個の炭素原子のアルキル又はフェニルであつて同じ又は別のものであるが、但し、 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 及び R_{62} の一つをわすかひものがフェニルであること。また R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 及び R_{62} 中の全炭素原子数が2～10個であることを条件としており、 h はゼロ又は1である。

R_{63} は式 $\begin{array}{c} O \\ || \\ R_{64}C- \end{array}$ のカルボキシアシルであつて、ここで R_{64} は水素、1～19個の炭素原子のアルキル、又は7～12個の炭素原子のアラルキルであつて、上のアルキル又はアラルキルはゼロないし3個のフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードで置換されている。 R_{65} は水素又は R_{65} による封鎖基である。本発明の目的に有用な R_{65} による封

鎖基は、本明細書で列挙された R_{10} による全封鎖基の他、 $-Si(O_1)_3$ を包含する。ここで O_1 は1～4個の炭素原子のアルキル、3～10個の炭素原子のシクロアルキル、7～12個の炭素原子のアラルキル、フェニル、又は(フルオロ、クロロ又は1～4個の炭素原子の1又は2個で置換された)フェニルである。 R_{65} によるこれらのシリル封鎖基を使用するには、必要が試薬の調整に対するこの技術に知られた方法、及びヒドロキシ水素をこれらのシリル封鎖基と置換し、その後これらのシリル封鎖基を加水分解するための適当な反応条件が使用される。 R_{66} は水素、 R_{63} によるカルボキシアシル、又は R_{63} によるアシル保護基である。 R_{69} は水素又は1～4個の炭素原子のアルキル、又は式 $-Si(O_1)_3$ のシリル(ここで O_1 は上に定義されたとおり)である。 R_{68} は水素又は任意的に R_{65} 封鎖基である。

I_2 はトランス- $CH=CH$ (ハロ) であり、ここでハロはクロロ、ブロモ、又はヨードである。 I_3 はトランス- $CH=CH$ 、 Z_2 はシス- $CH=CH-CH_2-(CH_2)_g-C(R_2)_2-$ 、

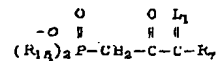


又は $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_g-$ (ここで R_2 と R_7 は上に定義されたとおり) であり、 Z_3 はオキテ又はメチレン、それぞれが $-O-$ 又は $-CH_2-$ である。

図Aに於いて、式XXI化合物はこの技術で知られている。この化合物は2つのエナンチオマー又はそれらの混合物のいずれかで入手できる。ラセミ体の式XXI化合物は、この技術で知られた方法によつて対応する非対称性化合物に転化される。

式XXI化合物は R_7 が1-フテニルでなければウイテイヒアルキル化によつて式XXI化合物からつくられる。この技術で知られた、又はこの技術に知られた方法でつくられる試薬が用いられる。トランスエノンラクトンは立体特異的に得られる。ウィー・エイチ・ワズワース (W. H. Wadsworth) 著、J. Org. Chem. 30巻680頁(1965年)を参照。

式XXI化合物の調製には、あるホスホネート類がウイテイヒ反応に用いられる。これらのホスホネートは一般式

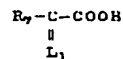


(式中 L_1 と R_7 は上に定義されたとおりであり、(ただし R_7 は1-フテニルでなく) また R_{10} は1～8個の炭素原子のアルキル) のものである。

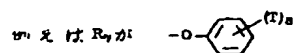
上の一般式のホスホネート類はこの技術に知られた方法によつてつくられる、上に引出されたワズワースの文庫を参照。

ホスホネート類をローブチルリチウムを用いてつくられたまゝのジメチルメチルホスホネートの陰イオンと配合させるのが好都合である。

この目的には、一般式



の酸を低級アルキルエステル、好ましくはメチル又はエチルエステルの形で使用する。例えば、メチルエステルは対応する酸とジブチルメタンの反応によつて容易につくられる。



〔式中 T と R は上に定義されたとおりであり、L₁ 部分の R₃ と R₄ が共に水素〕の場合には、対応するフェノキシ又は置換フェノキシ酢酸はこの技術に知られているか、又はこの技術で容易に入手できる。この技術に知られたものは、R₇ 部分が以下の組合のものを包含する。すなわちフェノキシ、(o-, m-, 又は p-)トリロキシ-, (o-, m-, 又は p-)エチルフェノキシ-, 4-エチル-ο-トリロキシ-, (o-, m-, 又は p-)プロピルフェノキシ-, (o-, m-, 又は p-)n-ブチルフェノキシ-, (o-, m-, 又は p-)フルオロフェノキシ-, 4-フルオロ-2,5-キシリロキシ-, (o-, m-, 又は p-)クロロフェノキシ-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-又は3,5-)ジクロロフェノキシ-, (o-, m-, 又は p-)トリフルオロメチルフェノキシ-, 又は(o-, m-, 又は p-)メトキシフェノキシ-。

更に多くの2-フェノキシ-又は置換フェノキシプロピオン酸は容易に入手でき、従つてL₂ 部分

のR₃とR₄の一方のみがメチルで、R₇がフェノキシ又は置換フェノキシの場合の上式の酸類の製造に有用である。これらの2-フェノキシ又は2-置換フェノキシプロピオン酸は、R₇ 部分がp-フルオロフェノキシ-, (o-, m-, 又は p-)クロロフェノキシ-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-又は3,5-)ジクロロフェノキシ-, (4-又は6)-クロロ-ο-トリロキシ-, フェノキシ-, (o-, m-, 又は p-)トリロキシ-, 3,5-キシリロキシ-, 又はm-トリフルオロメチルフェノキシ-の場合のものを包含する。

尚ほ、L₁ 部分のR₃とR₄が共にメチルで、R₇がフェノキシ又は置換フェノキシの場合の上式の酸類の製造に有用な、多くの2-メチル-2-フェノキシ-又は(2-置換フェノキシ)プロピオン酸類が入手できる。これらの2-メチル-2-フェノキシ-又は(2-置換フェノキシ)プロピオン酸類は、R₇がフェノキシ-, (o-, m-, 又は p-)クロロフェノキシ-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 又は3,5-)ジクロロ

フェノキシ-の場合のものを包含する。

その他のフェノキシ酢酸類はこの技術で知られた方法により、例えばα-ハロ脂肪酸、又はこれとナトリウムフェノキシド又は置換ナトリウムフェノキシドとのエステルを使用するエーテル類のウィリアムソン合成によつて、容易に入手できる。このように、(R₈-置換)ナトリウムフェノキシドが例えばα-クロロ脂肪酸、又はそのアルキルエステル誘導体とこれ加酸して反応させられると、上の一般式の酸を生じ、これは他の種々の手段によつて反応混合物から回収される。

即ちR₇がベンジル又は置換ベンジルの場合の上式のフェニル置換酸類が入手できる。

例えば、L₁ 部分のR₃とR₄が共に水素の時には、次のフェニル又は置換フェニルプロピオン酸類が入手できる。(o-, m-, 又は p-)クロロフェニル-, p-フルオロフェニル-, m-トリフルオロメチルフェニル-, (o-, m-, 又は p-)メチルフェニル-, (o-, m-, 又は p-)メトキシフェニル-, (2,4-, 2,5-又は3,4-)

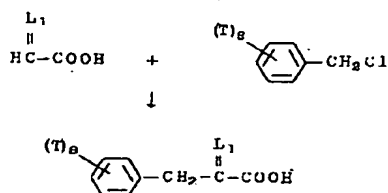
ジクロロフェニル-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-又は3,4-)ジメチルフェニル-又は(2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 又は3,5-)ジメトキシフェニル-。

L₁ 部分のR₃とR₄の一方のみがメチルの時には、例えば次の2-メチル-3-フェニル又は置換フェニルプロピオン酸類が入手できる。すなわちフェニル-, o-クロロフェニル-, (o-, 又は p-)メチルフェニル-, (o-, m-, 又は p-)メトキシフェニル-, (2,4-又は3,4-)ジフルオロフェニル-, 2,3-ジメチルフェニル-, 及び(2,3-, 3,4-又は4,5-)ジメトキシフェニル-。

R₃とR₄が共にメチルの時には、例えば次の2,2-ジメチル-3-フェニル又は置換フェニルプロピオン酸類が入手できる。すなわちフェニル-及びp-メチルフェニル-。

R₃とR₄の一方のみがフルオロの時には、例えば2-フルオロ-3-フェニルプロピオン酸が入手できる。

フェニル置換酸類 (R_7 がベンジルの場合の上のものに限る)は、この技術で知られた方法によつて、例えば適当なメチル又はフルオロ置換酸類、か二級アミン (例えばジイソプロピルアミン)、ローブチルリチウム及び有機希釈剤 (例えばテトラヒドロフラン)の混合物を適当な芳香ベンジルクロライドと反応させることによつて入手できる。このように上の酸けがの反応によつて得られる。



上の反応は純粋には0℃で円滑に進む。生成物の酸は慣用方法を使用して回収される。

R_7 がローアルキルの場合の上式の酸類については、多くのこのような酸が容易に入手できる。

例えば L_1 部分の R_3 と R_4 が共に水素の時には、酢酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、及び

オクタン酸が入手できる。

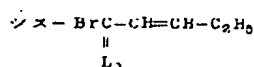
例えば L_1 部分の R_3 と R_4 の一方のみがメチルの時には、次の2-メチルアルカン酸すなわち酢酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、及びオクタン酸が入手できる。

例えば L_1 部分の R_3 と R_4 が共にフルオロの時には、2-フルオロアルカン酸すなわち酢酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸及びオクタン酸が入手できる。

R_7 がアルキルで、 L_1 部分の R_3 と R_4 がフルオロの場合の上の一形式の酸類は、対応する2-オキソアルカン酸類、即ち酢酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、及びオクタン酸から都合よくつくられる。これらの2-オキソアルカン酸から対応する2,2-ジフルオロアルカン酸への転化はこの技術で知られた方法により、既知のクロトン性弗素化試薬を使用して進行する。例えば $\text{MOF}_6 \cdot \text{BX}_3$ を弗素化に使用するのが有利である。

R_7 が1-フェニルの時には、式XXI化合物は、式XXI 2-メチルカルギキサルデヒドから対応する2-

β -(2-ホルミル-トランス-1-エチニル)化合物への転化を経て、



からつくられる酸をH:いるグリニヤ反応によつて、式XXI化合物からつくられる。次に式XXIに対応する(3RS)-3-ヒドロキシ化合物をつくり、これをコリンズ試薬で式XXI化合物へ酸化する。従つて、日本特許出願番号第0018-459の手続に従つて、3 α -ベンゾイロキシ-5 α -ヒドロキシ-2 β -カルボキサルデヒド-1 α -シクロペンタン酸ア-ラク톤はベンゾイロキシ-5 α -ヒドロキシ-2 β -(2-ホルミル-トランス-1-エチニル)-1 α -シクロペンタン酸ア-ラク톤へ転化される。この生成物を上記のグリニヤ試薬と反応させて、上のように酸化させる。

式XXI化合物は、ジハロゲン化に続くジハロゲン化水素によつて、式XXI化合物からつくられる。ハロゲン化は、この技術に知られた方法により、

式XXI化合物とN-ハロサクシンイミドのような試薬との反応によつて都合よく進む。反応は、通常3~10日以内に徐々に完了まで進む。その代わりに、希釈剤 (例えば四塩化炭素又は酢酸と酢酸ナトリウムとの混合物) 中におけるハライドの分子型 ($\text{HX})_2$ がこのジハロゲン化に使用される。次にハライドへ有機塩基、好ましくはアミン塩基の添加によつてジハロゲン化水素が進む。例えばビリジン又はジアゾビスクロアルケンが特に有用なアミン塩基であるが、但しメタノール性酢酸ナトリウムのような非アミン性塩基も同様に使用される。

任意に式XXI化合物は、式XXI化合物の製造で上記したホスホネートに対応する1-ハロホスホネートから製造されるウィティヒ試薬を使用して、式XXI化合物から直接につくられる。これらのホスホネートはこの技術で知られているか、又はこの技術に知られた方法で容易につくられる。例えば上記のホスホネートは、そのホスホネートと強い有機塩基、例えばナトリウムメトキシドの解

液中へ分子状ハロケンを添加することによつて、対応する1-ハロホスホネートへ転化される。いずれにしても14-クロロ中間体は、即ちRの手配に従つてC-13とC-14でより容易に脱ハロゲン化水素化されるようなPG中間体へ至る点で、好ましい式XXII生成物である。

次に上でつくられる1-ハロホスホネートは、式XXI化合物から式XXII化合物の製造に対して述べる方法で式XXII化合物をつくるために式XXI化合物と反応させられる。

式XXII化合物の製造に対する上記方法の各々で、留んでいる式XXII生成物はその対応するシス異性体でしばしば汚染されている。下の段階を実施する際に、立体異性体の初級な混合物の得ることをさけるために、細粒な式XXII生成物を得ることは時に望ましい。従つて純粋な生成物を得るために式XXII化合物は、慣用の分離技術（例えばシリカゲルクロマトグラフィ）にかける。

式XXIII化合物は、3-オキシ部分のM₀部分への転化によつて式XXII 3-オキシ二環式ラクトンか

らつくられる。

上の3-オキシ二環式ラクトンは、3-オキシ部分の遊元に続いて、3 α -及び3 β -ヒドロキシエピマー類の分解によつて、M₀がH \diagup OH又はH \diagdown OHの組合の対応する3 α -又は3 β -ヒドロキシ二環式ラクトンへ転化される。

この遊元には、エステル又は酸酐、（又はその様な遊元が望ましくない時には）炭素-炭素二重結合を遊元しないような脂肪族のケトン性カルボニル遊元種が使用される。これらの例は、金属水素化物、特にナトリウム、カリウム、及び亜鉛の水素化物、リチウム（トリ-叔三ブトキシ）アルミニウムハイドライド、金属トリアルキル水素化物、例えば水素化銅、トリメトキシナトリウム、水素化銅、リチウムなどであり、また炭素-炭素二重結合の遊元をさける必要がない場合にはボラン類、例えばジシアミルボラン（ビス-3-メチル-2-ブチルボラン）がその代りに使用される。

C-15のエピマー的に純粋なフロスタグランジ

ンの製造には、この投書で知られた方法によつて15-エピ化合物が混合物から分離される。例えばシリカゲルクロマトグラフィを使用するのが有利である。

3-オキシ二環式ラクトンの対応する3-メトキシ二環式ラクトンへの転化には、上でつくられる3-ヒドロキシ二環式ラクトンの3-ヒドロキシ部分は、この投書に知られた方法を使用してアルキル化される。

前記で述べたアルキル化は、例えば好ましくはルイス酸（例えば三氯化銅、エーサレート、塩化アルミニウム又はフルオロ硼酸）の存在下に、3-ヒドロキシ二環式ラクトンとジアゾメタンとの反応によつて進む。参考としてフィーザー等、「有機合成法」ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、ニューヨーク州ニューヨーク（1967年）、特に191頁を参照。反応は適当な不活性希釈剤、好ましくはジエチルエーテル中のジアゾメタンの溶液を上でつくられる3-ヒドロキシ二環式ラクトンと混合することによつて実施される。この反

応は約50°Cで進行する。

3-ヒドロキシ化合物のアルキル化に対する代わりの方法は、三氯化銅エーサレートの存在下にメタノールとの反応による。こうしてメタノール及び三氯化銅エーサレートを50°Cで3-ヒドロキシ化合物と反応させ、反応を薄層クロマトグラフィ（TLC）によつて照合するのが好都合である。

3-オキシ二環式ラクトンは、3-オキシ二環式ラクトンとグリニヤ試薬CH₃Mgハロ（ハロはクロロ、ブromo、又はヨード）との反応によつて、M₀がCH₃OHとCH₃OHとの混合物の組合の対応する（3R8）-3-メチル二環式ラクトンへ転化される。次に例えばこの技術で知られている様に塩化アンモニウム飽和水溶液を使用して、グリニヤ試薬が加水分解される。3-オキシ化合物を3（R8）-3-メチル化合物へ転化する代わりの方法は、3-オキシ二環式ラクトンとトリメチルアルミニウムとの反応による。

これらの（3R8）-3-メチルエピマー類を分

用する好ましい方法は、シリカゲルクロマトグラフィ又は高圧液体クロマトグラフィ（HPLC）を用いてPG型メチルエステルの対応C-15エピマーの分離によることによる。式XXV化合物は、上記のようにエステル化によつて式XXII化合物からつくられる。式XXII化合物は、上記手順によつて任意の遊離ヒドロキシ部分をR₁₀による封鎖基で置換することによつて式XXV化合物からつくられる。次に式XXII化合物は式XXIIラクトンのラクトールへの還元によつて式XXII化合物からつくられる。この技術で知られた方法が使用される。例えば-60〜70℃でジイソブチルアルミニウムハイドライドが使用される。

図Bは、図Aに従つてつくられる式XXXIラクトールが対応する式XXIV3-オキサ-14-ハロ-PGF_{1α}型化合物へ転化される方法を併示している。

式XXXI化合物は、（アルコキシメチレン）トリフェニルホスホランR₂₂OOC-CH=P(C₆H₅)₃（ここでR₂₂は上に定義されたとおり）とのウィテイヒ反応によつて式XXXIラクトールから得られる。この

技術で知られた方法と反応体を使用して、反応を25℃で実施するのが好都合である。

次に式XXII化合物はカルボニル含有基中のエチレン基の還元によつて得られる。この目的には、Y基を還元しないような還元剤、例えば塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム(I)のような触媒の存在下に水素が用いられる。1〜3気圧の圧力と0〜40℃の温度のような湿潤な条件が十分である。

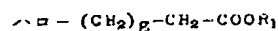
式XXXIIアルコールは、例えば水素化アルミニウムリチウム又は水素化トリメトキシアルミニウムリチウムでの還元によつて式XXXII化合物から得られる。ジエチルエーテル又はテトラヒドロフランのような溶媒を用いると好都合である。

式XXXV化合物は、塩基の存在下に式XXXIIアルコールをハロアルカノエート、ハロー(CH₂)_g-COOR₁（ハロはクロロ、ブロモ、又はヨードであり、gは上に定義されたとおり）と融合させるウィリアムソン合成によつて得られる。塩基については、例えばローブチルリチウム、フェニルリチウ

ム、トリフェニルメチルリチウム、水素化ナトリウム、又はカリウムターボトキシドが用いられる。塩基の1モル当量のみが使用されるのが好ましい。アルカノエートは化学量、すなわち100%過剰で用いられる。ハロアルカン酸の代わりに塩、例えばクロロ酢酸リチウムが有用である。融合剤、塩はこの技術で知られた方法によつてXXXV化合物へ転化される。ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド又はヘキサメチルホスホルアミドのような溶媒中で融合を行なうのが好都合である。

図Cに示して、式YLIラクトールが対応する式XLI 5-オキサ-14-ハロ-PGF_{1α}型化合物へ転化される方法が併示されている。式XLIアルコールは、例えばまず第一にメタノール性又はエタノール性水素化触媒ナトリウム水溶液による式XLIラクトールの還元によつて得られる。その代わりに、また好ましくは、式XLI化合物は、例えば0〜50℃の範囲で水素化アルミニウムリチウム又は水素化ジイソブチルアルミニウムによる式

XXXIIラクトンの一歩的還元によつて得られる。式XLI化合物をつくるには、ウィリアムソン合成が使用される。例えば式XLI化合物が



（式中ハロはクロロ、ブロモ、又はヨードであり、gは上に定義されたとおり）の範囲内のハロアルカノエートと融合させられる。通常この反応はローブチルリチウム、フェニルリチウム、トリメチルリチウム、水素化ナトリウム又はカリウムターボトキシドのような塩基の存在下に行なわれる。

その代わりに好ましくは、オルト-4-ブロモ-アルカノエートが使用される。このような試薬は入手できるか、又はこの技術で知られた方法によつて、例えば適当なハロニトリルから以下に示されるように対応するイミノエステル^{ハイドロ}ハライド塩をへてつくられる。

融合はテトラヒドロフラン又はジメチルスルホキシドのような溶媒中で、又は有機リチウム化合物が使用される場合には、好ましくはジメチルホルムアミド又はヘキサメチルホスホルアミド中で

都合よく行なわれる。反応は $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で順順に行なわれ、反応温度で行なうのが好ましい。都合に応じて、式XI化合物は、この技術で知られた方法例えば希希酸中の加水分解によつて得られる。

尚且、式LI化合物が対応する式LV 4-オキサー-14-ハロ-PGF_{1 α} 型化合物又は式LIXシス-4,5-ジデヒドロ-14-ハロ-PGF_{1 α} 型化合物へ転化される方法を提供している。

式LI化合物は組合して式LIIエノールを生ずる。この目的にはヒドロカルビロキシが有用で好ましくはアルコキシメチレントリフェニルホスホランが有用である。参考のため、レビン(Levine)、J. Am. Chem. Soc. 80巻6150頁(1958年)を参照。試料は、低温、例えば好ましくは -10°C より下で塩酸中例えばブチルリチウム又はフェニルリチウム中で対応する無酸素ホスホニウムハライドから組合よくつくられる。式LIIラクトールが上の試料と混合され、組合は -30°C ないし $+30^{\circ}\text{C}$ の温度範囲内で円滑に進む。それより高温では試料が不安定であるか、一方低温では組合速度が好ましくな

いはど悪い。上の目的に好ましいアルコキシメチレントリフェニルホスホランの例は、メトキシ-、エトキシ-、プロポキシ-、イソプロポキシ-、ブトキシ-、イソブトキシ-、第二ブトキシ-、及び第三ブトキシメチレントリフェニルホスホランである。アルコキシメチレントリフェニルホスホランの代わりに任意に使用され、従つてR₂がヒドロカルビルの場合の式LII中R₂位をつくるのに有用である種々のヒドロカルビロキシメチレントリフェニルホスホラン類は、アルコキシ-、アラルコキシ-、シクロアルコキシ-、及びアリーロキシメチレントリフェニルホスホラン類を包含する。これらのヒドロカルビロキシトリフェニルホスホラン類の例は、2-メチルブチロキシ-、イソペンチロキシ-、ヘプチロキシ-、オクタデシロキシ-、ノニロキシ-、トリデシロキシ-、オクタデシロキシ-、ペンジロキシ-、フェネチロキシ-、p-メチルフェネチロキシ-、1-メチル-3-フェニルプロピロキシ-、シクロヘキシロキシ-、フェノキシ-及びp-メチルフェノキ

シ、フェノキシメチレントリフェニルホスホランである。参考のため「有機反応」第14巻346~348頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、ニューヨーク州、ニューヨーク(1965年)を参照。次に式LIIエノール中R₂位は式LIIラクトール中へ加水分解される。この加水分解は酸性条件下に、例えば過塩素酸又は硝酸によつて行なわれる。テトラヒドロフランがこの反応混合物に溶した溶媒である。10~100 C の反応温度を使用する。加水分解を完了する時間の長さは、部分的には加水分解温度によつて決まり、約60 C で無水-水-テトラヒドロフランを使用すれば加水分解を達成するのに数時間十分である。

次に式LII化合物は、式LIIラクトールのラクトンへの転化によつて式LIII化合物からつくられる。この転化は酸化試料として酸化剤を使用して行なわれ、好いてピリジン塩酸塩によつて処理される。

次に式LIIIラクトンに、これらの転化に対して本明細書に記載の手順に従つて、任意の遊離ヒドロキシ部分をR₃による新基へ転化することによつ

て、式LVエーテルへ転化される。

次に式LIII化合物は、式LVラクトンのラクトールへの還元によつて式LV化合物からつくられる。例えば上にラクトンのラクトールへの還元に対して上記したとおり、水酸化ジイソブチルアルミニウムを使用する。その代わりにこうしてつくられる式LVラクトールは、式LIII又はLIX化合物の製造に使用される。

式LIII化合物の製造には、式LIIIラクトールはまず式LIIIラクトールの還元によつて式LIII化合物へ転化される。次に式LIII化合物はウィリアムソン合成によつて対応する式LIII化合物へ転化される。式LIII化合物の式LIIIへの転化、及び次に式LIII化合物の式LIII化合物への転化に用いられる方法と対応する試料は、上に式XCI化合物の式XCI化合物への転化及び次に式XCI化合物の式XCI化合物への転化に対して述べた方法と同じである。

従つて式LV 4-オキサー-PGF_{1 α} 型化合物がつくられる。

式LIX化合物は、適当な(ω-カルボキシル

キル)トリフエニルホスホニウムブロマイド
 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{P}-(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ (ここでnは上記
 定義されたとおり)を使用するウィティヒアルキ
 ル化によつて式LXI化合物からつくられる。反応は
 この操作で一歩に知られたとおり、まず過当量
 (ω-カルボキシアルキル)トリフエニルホスホ
 ニウムブロマイドをナトリウムジメチルスルフィ
 ニルカルバニドと増量剤とで混合し、式LIIラクト
 ールをこの混合物へ加えることにより進行する。
 次にこうして生成される化合物のカルボキシ水素
 は、下記の方法と手順によつてR₁部分へ転化され
 る。従つて式LIXのシス-4,5-ジデヒドロ-
 $\text{POF}_{3-\alpha}$ -型化合物がつくられる。

図Bは、式LXI化合物が対応する式LXI 14-ハ
 ロ- $\text{POF}_{3-\alpha}$ -又は11-デオキシ-14-ハロ- $\text{POF}_{3-\alpha}$
 型化合物又は式LXI 14-ハロ- $\text{POF}_{3-\alpha}$ -又は11-
 デオキシ-14-ハロ- $\text{POF}_{3-\alpha}$ 型化合物へ転化され
 る方法を提供している。

式LXI化合物は、上記のとおり適当な(ω-
 カルボキシアルキル)トリフエニルホスホニウム
 ブロマイド $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{P}-(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}$ を使用
 して式LXI化合物からつくられ、続いてカルボキ
 シ水素を下記のようにR₁部分へ転化する。式LXI
 化合物は、シス-5,6-二重結合の増加水素添加
 によつて式LXI化合物からつくられる。この技術
 で知られた水素添加方法が用いられる。例えば水
 素雰囲気下に金属触媒が用いられる。プロスタグ
 ランジン型化合物の当量当り水素1当量が吸収さ
 れる時に反応が停止される。それによつてつくら
 れる化合物の混合物は、シリカゲルクロマトグラ
 フィによつて都合よく分離される。

図Bは、図B、C、D及びEのプロスタグラン
 ジン環中間体が対応する14-ハロ- POF 、11-デ

オキシ-14-ハロ- POF 、14-ハロ- POB 、11-
 デオキシ-14-ハロ- POB 、14-ハロ- PGA 又は
 14-ハロ- PGB 化合物へ転化される方法を提供
 している。

式LXXI化合物は上につくられるとおりである。
 式LXXII POB 型化合物は式LXXI化合物から、この技
 術で知られた酸化方法によつてつくられる。例え
 ばジョーンズ試薬をここで使用するのが有利であ
 る。次に式LXXII化合物は式LXXI化合物又は式LXXII
 化合物から任意の封鎖剤の加水分解によつてつく
 られる。このような加水分解は反応体を例えば上
 記のように水、テトラヒドロフラン、及び酢酸と
 混合することによつて進む。

式LXXIV化合物は式LXXII化合物から、式LXXII
 化合物のR₁部分のそのメチルエステルへの転化に
 よつてつくられる。下に述べる方法が使用される。
 次にC-15エピマーを分離し、それによつて式LXXV
 化合物がつくられる。

R₁部分が分離されたC-15エピマーからなる時
 に式LXXIIで表わされる式LXXVI化合物は、式LXXV

化合物のカルボニルメチルエステルから上記のR₁
 部分への転化によつて、式LXXVI化合物から任意に
 つくられる。

式LXXVII化合物は、R₂が=Oの場合の式LXXVI
 化合物から過カルボニル基元によつてつくられる。
 下に述べる方法が用いられる。式LXXVII及び式

LXXIX化合物類は、R₂が⁰の場合の式LXXVIか
 ら、それぞれ酸性又は塩基性脱水を使用してつく
 られる。これらの酸性又は塩基性脱水に対して下
 記の方法が用いられる。

式LXXVIII化合物は、R₂がヒドロキシの場合の式
 LXXVI化合物から、無水酢酸でのアセチル化に続
 いてシリカゲルクロマトグラフィによつてつくら
 れ、こうして非常に不安定な対応する POB 型11,15-
 ジアセテートがつくられる。 POB 型11,15-ジア
 セテートはこれによつて自然発生的に対応する
 PGA 型15-アセテートへ分解され、これを加水分
 解すると、式LXXVIII PGA 型生成物を生ずる。しか
 し任意に11,15-ジアセテートを室温に放置してお

くと、普通には1〜5日以内に自然発生的に分解が行なわれる。


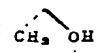


上の酸性脱水は、既知のプロスタノ酸誘導体の酸性脱水に対してこの技術に知られた方法によつて行なわれる。参考のため、パイク(Pike)等、Proceedings of the Nobel Symposium 8 Stockholm (1966)、インターサイエンス パブリッシャーズ、ニューヨーク 162〜163 頁(1967)；英国特許 1,097,533 号を参照のこと。この酸性脱水に2乃至6個の炭素原子のアルカン酸が使用される。特に可溶性塩が例えればテトラヒドロフランの存在下に於ける炭酸例えれば塩酸の水溶液は又この酸性脱水に対して試薬として有用である。しかしながら炭酸の上記の酸を使用は式 LXXVI PGB 反応体のカルボキシエステルの部分的加水分解を起こすかも知れない。

上記塩基性脱水又は二重結合の移行(即ち PGA-型化合物の PGB 型化合物への変換)は、既知のプロスタノ酸誘導体の脱水又は二重結合の移行に於いて知られた方法によつて行われる。参考のためべ

ルグシュトローム等(Bergstrom et al)ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー 238, 355(1963)を参照のこと。使用される塩基はその水溶液が10より大きいpHを有するものの任意的なものである。好ましい塩基はアルカリ金属水酸化物である。水及び均質な反応混合物を生ずるのに充分な量の水と混ざるアルコールの混合物は反応媒体として適している。反応体は278mμに於ける PGB 型化合物の特徴的な紫外吸収によつて示される様な出発物質が完全に反応する迄反応体はその様な反応媒体中に維持される。

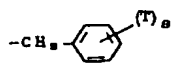
上記方法の使用に当つてC-15の第三級アルコールがつくられるべき時(R₀はメチル)封鎖剤の使用は必要でない。従つて上の図の段階に於いて封鎖剤の導入と加水分解はそれによつて好ましい方法により省略される。

図Aのある(3R)-3-メチルラクトン類はシリカゲルクロマトグラフィ的分離技術によつてそれ等のそれぞれの(3R)又は(3R)エピマーに分離され得る。その様な分離が可能なる場合この道筋

が好ましい。従つてこれらの場合分離が行われM₀は  又は  でM₀は  又は  (R₁₀は封鎖基)である。従つて任意のラクトン分離が使用される時には図F(式LXXII〜LXXV)に記載された分離手順が省略される。

シス-4,5-ジヒドロ-14-ハロ-PGF_{1α}-又はシス-4,5-ジヒドロ-11-デオキシ-14-ハロ-PGF_{1α}型化合物が図Dの手順によつてつくられる時には、式LVIラクトールの代わりに式LVIIラクトールで段階LVIのLIXへのウイティヒアルキル化が行なわれ得それによつて図Dの酸化、エーテル化及び還元段階(LII〜LIV)を省く。

図G、H、及びI、及びJは、3-オキサ-3,7-インター-α-フェニレン-4,5,6-トリノル-又は3,7-インター-α-フェニレン-4,5,6-トリノル-PG型中間体をつくる方法を提供している。図GとHについては、R₇が-(CH₂)_m-CH₃又は



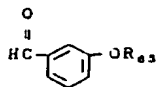
(M、T及びRは上に定義されたとおり)であるのが好ましい。図IとJでは、R₇が好ましくはシス-CH=CH-CH₂-CH₃又は



(TとRはそれぞれ上に定義されたとおり)である場合の本明細書のこれらの新規化合物類をつくる方法が提供されている。従つて図G〜Jは、すべてのインター-α-フェニレン-PG型中間体をつくるのに有用な中間体をつくる方法を提供している。

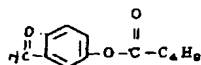
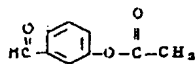
図GでビシクロヘキセンLXXXIのエンド及びエキソ両型は、それらのラセミ型又はエナンチオマー的に純粋な型で、この技術で知られた方法によつてつくられる。合衆国特許第3,711,515号を参照。エンド又はエキソのいずれかの出発材料は、図Gの方法によつて式XCIIの最終中間体を生ずるであろう。

オキセタンLXXXIIは式LXXXI ビシクロヘキセンと式



(式中 $R_{0.5}$ は式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_{0.5} - \text{C} - \end{array}$ のカルボキシアシルであつて、ここで $R_{0.5}$ は水素、1~19個の炭素原子のアシル、又は7~12個の炭素原子のアラルキルであるが、ここでアシル又はアラルキルはゼロ乃至3個のハロ原子で置換されている。)のアルデヒドとの反応によつて得られる。

上のベンジルアルデヒド類は入手できるものか、又はこの技術で知られた方法によつて容易につくられる。この範囲内のかかる化合物の例は、



光を透過させるようなランプも使用し得る。光分解の模範には、デー・アール・アーノルド (D.R. Arnold)、*「光化学の進歩」* (Advances in Photochemistry) 第6巻、ダブリュー・エイ・ノイス (W.A. Noyes) 等、ウィリー・インターサイエンス (ニューヨーク) 1968年、301~423頁を参照。

式 LXXXII 化合物から式 LXXXIII 化合物を生ずるためのオキセタン環の開裂は、第一級アミン又はアルコールの存在下にアルカリ金属で達成される。エチルアミン中のリチウム、又はエチルアルコール中のナトリウムが好ましい。エル・ジェー・アルトマン (L.J. Altman) 等、*シンセシス* (Synthesis) 129 (1974年) を参照。開裂転化は酢酸エチル又はエタノール中で不活性金属膜、例えば炭素上のPdによる接触水素添加によつても達成できる。

式 LXXXIV 化合物は、好ましくは上に記載された



又は $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HC} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{C} - \text{CF}_3 \end{array}$ である。

オキセタン LXXXII の生成は、溶液中におけるビシクロヘキセンとアルデヒドとの混合物の光分解によつて達成される。ビシクロヘキセンはモル当量より過剰量で、例えば化学量論的当量の2~4倍の量で使用されるのが好ましい。溶液は光化学的に不活性の有機液体、例えばベンゼンやヘキサン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルを含めた液体炭化水素である。反応は環境条件例えば25℃で都合よく行なわれるが、約-78℃ないし溶液の凝固点までの広い温度範囲で行なえる。照射は、低圧又は中圧型の水銀蒸気ランプ、例えば3500Åにピークをもつもので行なわれる。このような光源は、コネチカット州ミドルタウンのサザーン・ニューイングランド・ウルトラバイオレット社 (Southern New England Ultraviolet Co) から入手できる。その代わりに、広い波長のスペクトルを出しフィルターをかけて波長3000~3700Åの

のヒドロキシル基を封鎖することによつて、式 LXXXIII ジオールからつくられる。例えば無水酢酸のような酸無水物、又は第三級アミン中のアシルハライドでジオールが処理される。特に好ましいのはピリジン中の塩化ビバロイルである。

この転化に有用なその他のカルボキシアシル化剤はこの技術で知られているか、又はこの技術で知られた方法によつて容易に得られ、またカルボキシアシルハライド類、好ましくは塩化物、臭化物又は弗化物、すなわち $R_{0.5}C(O)Cl$ 、 $R_{0.5}C(O)Br$ 、

又は $R_{0.5}C(O)F$ 、それにカルボキシン酸無水物 ($R_{0.5}C(O)-O-C(=O)R_{0.5}$) (ここで $R_{0.5}$ は上に記載されたとおり) を包含する。好ましい試薬は酸無水物である。この目的に有用な酸無水物の例は、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水ペンタン酸、無水ノナン酸、無水トリデカン酸、無水ステアリン酸、無水(モノ、ジ又はトリ)クロロ酢酸、無水3-クロロ吉草酸、無水3-(2-ブロモエチル)-4,8-ジメチルノナン酸、無水シクロプロパン酸、無水

3-シクロヘプタンプロピオン酸、無水13-シクロペンタントリデカン酸、無水フェニル酢酸、無水(2又は3)-フェニルプロピオン酸、無水13-フェニルトリデカン酸、及び無水フェノキシ酢酸、無水安息香酸、無水(0、Ⅲ、又はⅡ)-プロモ安息香酸、無水2,4-(又は3,4)-シクロ安息香酸、無水Ⅱ-トリフルオロメチル安息香酸、無水2-クロロ-3-ニトロ安息香酸、無水(0、Ⅲ、又はⅡ)-ニトロ安息香酸、無水(0、Ⅲ、又はⅡ)-トルイル酸、無水4-メチル-3-ニトロ安息香酸、無水4-オクタール安息香酸、無水(2、3又は5)-ビフェニルカルボン酸、無水3-クロロ-4-ビフェニルカルボン酸、無水5-イソプロピル-6-ニトロ-3-ビフェニルカルボン酸、及び無水(1又は2)-ナフトエ酸である。無水Ⅲの選択はアシル化される最終生成物中における R_{02} が何であるかによつて行われる。例えば R_{02} をメチルとするときは、無水酢酸が使用される。 R_{02} を2-クロロ-プロピルとする時は無水3-クロロプロパン酸が使用される。

反応させられるか、又は式 $(R_{02}CO_2)_2O$ の芳香族酸無水物、例えば無水安息香酸が使用される。

しかしがましくは、ビリジン、トリエチルアミン等のような第三級アミンの存在下に、アシルハライド例えば $R_{02}Cl$ 例えば塩化ベンゾイルが式LXXXIII化合物と反応させられる。反応は、この技術で一般に知られた手順を使用して種々の条件下に実施される。概して過剰な条件例えば $0 \sim 100^\circ C$ が使用され、液体媒体、例えば過剰のビリジン、又はベンゼン、トルエン又はクロロホルムのような不活性溶媒中で反応体を溶解させる。化学量論量又は過剰量のアシル化剤が使用される。

本発明の目的のため R_{02} を提供する試薬の例としては、アシル保護基の使用に関する上の説明を参照のこと。

式LXXXIVアセタールは、希酸、酢酸又は無酸等を使用するこの技術で知られた酸加水分解によつて、アルデヒドLXXXVへ転化される。アセトン、ジオキサン及びテトラヒドロフランのような溶媒が使用される。

R_{02} が水素の時、 $R_{02}C-$ はホルミルである。ホルミル化は、この技術で知られた手順により、例えばヒドロキシ化合物の酢酸と炭酸との混合無水物との、又はホルミルイミダゾールとの反応によつて行われる。例えばフィーザー等「有機合成用試薬(Reagents for Organic Synthesis)」ジョーン・ウィリー・アンド・サンズ社、4及び407頁(1967年)及びそこに引用されている文献を参照。その代わりに、式LXXXIIIジオールは2当量の水素化ナトリウムと、次に過剰の酢酸エチルと反応させられる。

式LXXXIVで R_{02} は又ベンゾイル、塩化ベンゾイル、モノエステル化フタロイル、ナフトイル及び置換ナフトイルを含めた封鎖基をも表わし得る。これらの封鎖基を導入するには、この技術で知られた方法が使用される。このように、式 $R_{02}OH$ (式中 R_{02} は上に定義されたとおり)の芳香族酸、例えば安息香酸が、脱水剤例えば無酸、塩化亜鉛、又は塩化ホスホリルの存在下に式LXXXIII化合物と

LXXXVからLXXXVIへの転化に対して R_{02} が水素であるか下に定義される封鎖基であるかは任意である。ウイティと試薬の能率的な利用のためには、 R_{02} が封鎖基であるのが好ましい。 R_{02} が水素の場合の式LXXXIV化合物が使用されるならば、式LXXXV中間体は R_{02} に水素をもつであろう。 R_{02} が封鎖基であるならば、下に説明する適当な試薬との反応によつて、LXXXVのLXXXVIへの転化の前にこれは容易に提供されよう。

封鎖基 R_{02} はヒドロキシ基程にそれぞれ別の転化に用いられる試薬に攻撃されず、また試薬と反応的でもなく、かつその後プロスタグランジン酸の生成物の製造における後の段階で水素によつて置換しうるようなヒドロキシ基の水素を置きかえる任意の基である。

例えばテトラヒドロピラニル、アセチル、Ⅱ-フェニルベンゾイルのような幾つかの封鎖基がこの技術で知られている。(コリー(Corey)ら、J. Am. Chem. Soc. 93巻1491頁(1971年))

有用であることがわかつたものは、(A)上の R_{02}

の範囲内のカルボキシアシル、すなわちアセチル、及び又はベンゾイル、ナフトイル等、(b) R_{10} による封鎖基、及び(c) $-di(O_1)_2$ (O_1 は上の定義のとおり)を包含する。

カルボキシアシル封鎖基でヒドロキシル基の水素原子を置換するには、この技術で知られた方法が使用される。試薬と条件は化合物 LXXXIV について R_{10} に対して上で論議されている。

封鎖基が R_{10} による時は、適当な試薬と条件は上に定義されたとおりである。

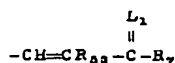
封鎖基が式 $-di(O_1)_2$ のシリル化の時には、式 LXXXIV 化合物は、この技術で知られた手順によつて式 LXXXV のシリル誘導体へ転化される。

例えばピアース (Pierce) 「有機化合物のシリル化」(Silylation of Organic Compounds)、ピアース・ケミカル社、イリノイ州ロックフォード(1968年)を参照。これらの転化に必要なシリル化剤はこの技術に知られているか、又はこの技術に知られた方法によつてつくられる。例えばポスト (Post) 「シリコーン及びその他の珪素化合物」(Silicones and other Silicon Compounds)、

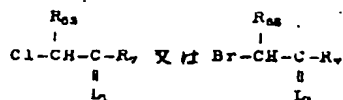
レインホルド出版社、ニューヨーク州ニューヨーク(1949年)を参照。これらの試薬はピリジンのような第三級塩基の存在下に約 $60 \pm 50^\circ C$ の範囲の温度で使用される。この目的に適したトリ置換モノクロロシラン類の例は、クロロトリメチルシラン、クロロトリイソブチルシラン、クロロトリフェニルシラン、クロロトリス(p-クロロフェニル)シラン、クロロトリ-n-ブチルシラン、及びトリベンジルクロロシランを包含する。その代わりにクロロシランが対応するジシラザンと一緒に使用される。式 LXXXV 中間体塩を生成するのに適した他のシリル化剤の例は、ペンタメチルシリルアミン、ペンタエチルシリルアミン、N-トリメチルシリルジエチルアミン、1,1,1-トリエチル-N,N-ジメチルシリルアミン、N,N-ジイソプロピル-1,1,1-トリメチルシリルアミン、1,1,1-トリブチル-N,N-ジメチルシリルアミン、N,N-ジブチル-1,1,1-トリメチルシリルアミン、1-イソブチル-N,N,1,1-テトラ

メチルシリルアミン、N-ベンジル-N-エチル-1,1,1-トリメチルシリルアミン、N,N,1,1-テトラメチル-1-フェニルシリルアミン、N,N-ジエチル-1,1-ジメチル-1-フェニルシリルアミン、N,N-ジエチル-1-メチル-1,1-ジフェニルシリルアミン、N,N-ジブチル-1,1,1-トリフェニルシリルアミン、及び1-メチル-N,N,1,1-テトラフェニルシリルアミンを包含する。

式 LXXXV 化合物を式 LXXXVI 化合物へ転化するには、アルデヒド基は式



の部分へウイテイヒ反応によつて転化される。この目的には式



[式中 R_1 、 R_7 、及び R_{10} は上に定義されたとおり]の有機塩化物又は臭化物からつくられるホスホニ

ウム塩が使用される。これらの有機塩化物や臭化物はこの技術で知られているか、又はこの技術で知られた方法によつて容易につくられる。例えば上に提示されたドイツ公開特許公報第 2,209,990 号を参照。ウイテイヒ反応については、例えば合衆国特許第 3,776,941 号とそこに引用されている参考文献を参照。

式 LXXXIII 化合物は必要なら、脱鎖鎖によつて得られる。 R_{8g} が隣接を受けたカルボキシアシルの時には、フェノール性ヒドロキシ上の R_{8g} はエタノール-水中の水酸化又は炭酸ナトリウム又はカリウムでの加水分解によつて水素と選択的に置換される。エタノールの代わりにその他の水と混ざる溶媒、例えば 1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、又は 1,2-ジメトキシエタンを代用してよい。この選択的加水分解を -15 ないし 25 で実施するのが好ましい。これより高温を使用してもよいが、選択性がある程度減少する。

式 LXXXIII の化合物上の R_{8g} 基の完全加水分解は、 R_{8g} がカルボキシアシルの時には 25 ないし 50 で炭酸ナトリウム溶液中のアルカリアルコキシド、好ましくはメタノール中のナトリウムメトキシドで行なわれる。 R_{8g} がトリアルキルシリルの時には、20~50 で炭酸又は塩基水溶液が使用される。

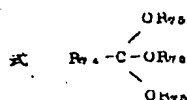
図 9 について続けると、式 LXXXIII 化合物を得るのにウィリアムソン合成が用いられる。式 LXXXIII

フェノールはハロ $-(CH_2)_g-COOR_1$ (ここでハロはクロロ、ブロモ、又はヨードであり、 g と R_1 は上に定義されたとおり) の範囲内のハロアルカノエートと縮合せられる。通常、反応は、 n -ブチルリチウム、フェニルリチウム、トリフェニルメチルリチウム、水素化ナトリウム、カリウム第 3 ブトキシド、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムの存在下に行なわれる。

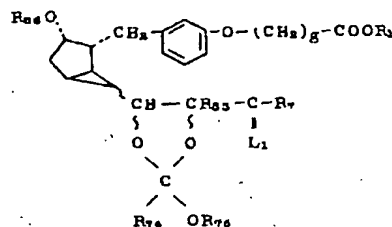
式 LXXXIII 化合物から式 LXXXII への転化は、この技術で知られた幾つかの技術の任意のものによつて達成される。特許第 3,711,515 号を参照。このように、アルケン LXXXIII はグリコール LXXXII へヒドロキシ化される。この目的には、例えば n -メチルモルホリンオキシド過酸化水素錯体と組合わされた過酸化オスミウムが適当な試薬である(フイーサー等、「有機合成試薬」690 頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社(ニューヨーク)(1967 年)を参照)。その後、式 XC 生成物を得るには幾つかの方法が利用できる。一つの方法ではグリコールがビス(アルカンスルホン酸)

エステルに転化されその後の技術で知られた方法によつて式 XC 化合物へ加水分解される(例えばドイツ公開特許公報第 1,936,676 号、ダウエントファームドック 6862 R を参照)。もう一つの方法はグリコールのフォルモリシスによるジフォルメートを転るものである(特許第 3,711,515 号を参照)。

更にもう一つの方法は塩式オルトエステルによるものである。この目的には、



のオルトエステルでグリコール LXXXIII が反応せられる。式中 R_{70} は水素、1~15 個の炭素原子のアラルキル、又はゼロないし 3 個のハロ原子で置換された 7~12 個の炭素原子のアラルキルであり、また R_{70} はメチル又はエチルである。次に式



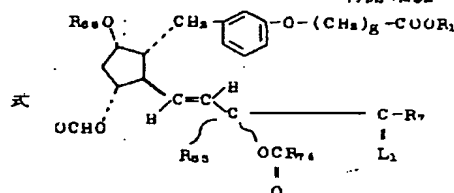
の塩式オルトエステルがつくられる。式中 g 、 R_1 、 R_{23} 、 R_{80} 、 R_{70} 、 L_1 及び R_{70} は上に定義されたとおりである。 -50 ないし $+100$ の温度範囲で反応は順調に行くが、但し使量上 0 ないし $+50$ が一般に好まれる。炭酸塩と一緒に 1.5~10 モル当量のオルトエステルが使用される。炭酸量はグリコール当量のうち普通には少部分例えば約 1 当量程度であり、典型的な炭酸はヒリジン塩炭酸、炭酸、塩化水素、 p -トルエンスルホン酸、トリクロロ酢酸、又はトリフルオロ酢酸である。炭酸、例えばベンゼンやジクロロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル中で反応を行なうのが好ましい。反応は一般に 2~3 分で終り、続いて TLC (塩基

性シリカゲル最上の薄層クロマトグラフィ)で運動されるのが好都合である。

オルトエステル試薬はこの技術で知られているが、又はこの技術で知られた方法によつて容易に入手できる。例えば適当なニトリルで出発するエス・エム・マツゲルベーン (S. M. McElvain) 等、J. Am. Chem. Soc. 64巻1925頁 (1942年) を参照、有用なオルトエステルの例は以下を包含する。

トリメチルオルトフォルムート、トリエチルオルトアセテート、トリエチルオルトプロピオネート、トリメチルオルトブチレート、トリメチルオルトバレレート、トリメチルオルトオクタノエート、トリメチルオルトフェニルアセテート、及びトリメチルオルト(2,4-ジクロロフェニル)アセテート。

R_{10} が1~7個の炭素原子のアルキルの場合のオルトエステル類が好ましく、 R_{10} が1~4個の炭素原子のアルキルの場合のものが特に好ましい。
式(1)式オルトエステルを無水酸と反応させると、



〔式中 g 、 R_1 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 、及び L_1 は上に定義されたとおり〕のジオールジエステルを生ずる。

無水酸とは、0.5%を超えない量の水を含有している酸のことである。それ自体が反応酸としての役目をもちうる酸の過剰で反応が行われる。普通には酸の20%重量までの溶液、例えばクロロメタンやベンゼン、ジエチルエーテルが存在してよい。酸に対する触媒剤として有用な有機酸無水物、例えば無水酢酸又はアルキルオルトエステル類、例えばトリメチルオルトフォルムートも存在してよい。広範囲の温度で反応は進むが、これを約20~30℃で行なわれるのが最もよく、普通には約10分で終了する。

酸に、上のジオールジエステルは、この技術

で知られた方法、例えばアルコール性媒体中で塩基の存在下に与える加水分解によつて、生成物XCへ酸化される。塩基の例は炭酸ナトリウム又はカリウム、又はメトキシド類やエトキシド類を含めたナトリウム又はカリウムアルコキシド類である。塩基の加水分解試薬例えばメタノール又はエタノール中で反応を行なうのが好都合である。反応温度は-20℃でないし100℃である。反応終了の時間は R_{10} 及び塩基の性質によつて変わり、アルカリ性塩基の場合には、 R_{10} が水素の時には2~3分で進行するが、 R_{10} が例えばエチルの時には数時間かかる。

加水分解の進行が非常に速い時や条件がきびしすぎるときには、 R_{10} のエステル基が除去される。しかし、この技術で知られた方法でこれらは容易に生成される。上の断片を参照。

式XC1化合物は、C-15ヒドロキシの15-オキソへの酸化によつて式XC化合物からつくられる。従つてこの技術で知られているように、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、

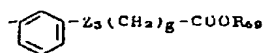
活性二酸化マンガン又は過酸化ニッケル(フイーサー等「有機合成試薬」ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、ニューヨーク州ニューヨーク、215頁、637頁及び731頁を参照)を使用するのが有利である。又は、式XC1化合物は、C-9及びC-11ヒドロキシ基を R_{10} 基に酸化することによつて、15-オキソ化合物からつくられる。この技術で知られた半反応を用いられる。参考のため、ピアース「有機化合物のシリル化」ピアース・ケミカル社、イリノイ州ロックフォード(1968年)及び R_{10} による封鎖基の導入に関する上の断片を参照。これらの酸化に必要なシリル化試薬はこの技術で知られているか、又はこの技術で知られた方法によつてつくられる。参考のため、ボスト「シリコン類及びその無機系化合物類」レインホルド出版社、ニューヨーク州ニューヨーク(1949年)を参照。

式XC1化合物は、そこで式XC2化合物からつくられる式XC2化合物へ酸化し、続いてエタノール(有機反応混合物を生ずるに足る量)のような水

と油さる溶媒中の例えば酢酸水溶液を使用してのシリル基の加水分解をする図入中で記載された手順によつて、式 XCII 化合物からつくられる。ここで、加水分解は普通に2~12時間に完了する、更に、加水分解を不活性雰囲気、例えば窒素又はアルゴン中で実施するのが好ましい。

式 XCII 化合物は、C-15 メチルエビマー類が存在する時はその分岐によつて式 XCII 化合物からつくられる。このような分岐は、この目的の達成のために先に記載された方法（例えば薄層クロマトグラフィ又は無担体クロマトグラフィ）によつて進む。

図 H を参照すると、式 XCIII ビシクロヘキセンをまた十分に結晶した例題、例えば

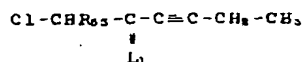


〔式中 Z_3 はオキサ又はメチレン〕をもつたオキセタン（式 XCIII）へ、数回式 CIV 化合物へ酸化される方法が示される。

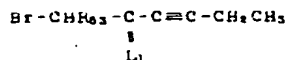
図 H で XCIII を XCIII へ酸化するには、式

次に図 I を参照すると、図 H でつくられるアルデヒド CVI か 17,18-アトナヒドロ-PO 中間体（式 CIX）及び 17,18-ジテヒドロ-PO 中間体（式 CX）へ酸化される方法が示される。

図 I で、



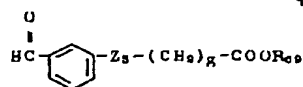
又は



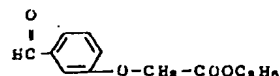
〔式中 R_{10} と L_1 は上に定義されたとおり〕のハロアルキンのホスホニウム塩（例えばユー・アクセン（U. Axen）特、Chem. Comm. 1969 年 303 号及び同 1970 年 002 号を参照）からつくられるウィテイヒ試薬が CVI を CVI へ酸化するのに用いられる。

次に、その後の 17,18-アトナヒドロ化合物 CX を生ずる酸化では、試薬及び条件は、図 H で示される対称反応に対して使用されるものと類似である。

式 CIX 化合物の式 CX 化合物への酸化は、この技



のアルデヒドが使われる。式中 Z_3 と R_{10} は上に定義されたとおりである。このようなアルデヒド類、例えば



は入手できるか、又はこの技術で知られた方法によつて容易につくられる。

この酸化に対する条件は図 O の対称反応（すなわち LXXXI から LXXXII）に対するものと本質的に同じである。次に式 CI 化合物の製造は、図 O の対称反応（すなわち LXXXI から LXXXII）と同一又は類似の試薬条件を採用して類似の方法により進行する。

次に CI を CIV へ酸化する段階は、上記の図 O の対称反応と同一又は類似の試薬及び条件を使用して、同様なやり方で進む。

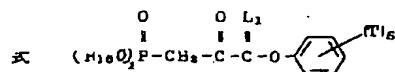
術で知られているとおり、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ のシス- $-\text{CH}=\text{CH}-$ のみへの水素添加を促進する触媒を使用して、CX の水素添加によつて達成される。例えばフィーザー特、「有機合成試薬」566~567 頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、ニューヨーク（1967 年）を参照。キノリンの存在下におけるリンドフ-触媒が好ましい。上に引用されたアクセンの文献を参照。

上記のように、図 J は図 O 又は H に従つてつくられる、式 CXI PO 型中間体を対称する CXII 16-フエノキシ-PO 型中間体へ酸化する方法を提供している。

式 CXI 化合物は、好都合にはオゾンリシスによつて 13,14-トランス二重結合の開裂によつて式 CXI 化合物からつくられる。オゾンリシスは約 3 当のオゾンを含む乾燥酸素を適当な非反応性希釈剤中の式 CXI 化合物の混合液に通じて泡立たせることによつて進行する。例えばローヘキサンを使用するのが有利である。この技術で知られた方法を使用してオゾンが生成せられる。例えば、フ

イーザー (Plesser) ら、「有機合成試集」、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (1967年)、773 ~ 777 頁を参照。例えばシリカゲル薄層クロマトグラフィーによつて反応終了を示されるまで、又は反応混合物が溶液中の無基希溶液をほぼ急速に脱色させなくなる時まで反応条件が維持される。

次に式 CXII 化合物は、



〔式中 R_{15} 、 L_1 、 T 及び ϕ は上に記載されたとおりである〕のホスホネートを使用することにより、式 CXII 化合物からつくられる。この一般式のホスホネートは、この技術で知られた方法によつてつくられる。お産物についての試験とウィティヒ反応が進行するのに適した反応条件に対しては図 A に開示する上記試験を参照。式 CXII 化合物は、15-オキソ部分の M_1 部分への酸化によつて式 CXIII 化合物からつくられる。上記の方法、特に上記の図 D

式 LXI 化合物から式 LXII 化合物の製造 (図 B) に類似の反応条件及び試薬を使用して、式 CXII 化合物からつくられる。次に式 CXXIV 化合物は、まず H_{10} による仕薬の過剰量を加水分解 (上記の手順と方法を使用) し、次に R_{15} がメタルの時には C-15 エヒマーを分離することによつて、式 CXXXI 化合物からつくられる。本明細書の記載の方法 (例えばシリカゲルクロマトグラフィー又は薄層液体クロマトグラフィー) が使用される。

次に図 D の手順によつて、図 O、H、I、J 又は K によりつくられる種々の POF_{α} -又は 11-デオキシ- POF_{α} 型化合物は、対応する POB 又は 11-デオキシ- POB -、 POF_{β} -又は 11-デオキシ- POF_{β} -、 POA -、又は POB 型化合物へ転化される。

図 L は、(この技術で知られているか、又は本明細書でつくられるような) 式 CXXXI 化合物が対応する式 CXXXII 14-ハロ- POF -又は 11-デオキシ- POF 型生成物へ転化される方法を提供している。

式 CXXXI 化合物は、C-15 アルコールの選択的

と H で断絶された方法が使用される。

図 J の方法は、適当な保護塩を使用して式 CXI 化合物へ種々のその他の R_4 部分を導入するのに任意に使用される。

図 K は、式 CXII 二環式ラクトンアルデヒドが、図 L の手順に従つて本明細書に明らかにされた新規 13,14-ジデヒドロ- POF_{α} 型化合物をつくるのに有用な、対応する式 CXXIV POF_{α} 型中間体へ転化される方法を提供する。

式 CXXXI 化合物はこの技術に知られている。この化合物は二つの純粋なエナンチオマー型のいつれか、又はこれらのエナンチオマーの双方からなる混合物として入手できる。式 CXII 化合物は、式 XII 化合物からの図 A の式 XXII 化合物の製造に類似した試薬と条件を使用して、式 CXII 化合物からつくられる。こうして、この技術に一般に知られた方法が用いられる。次に式 CXXXI 化合物は、式 XXII 化合物から式 XXXV 化合物の製造 (図 B)、式 LXI 化合物から式 LXII 化合物の製造 (図 C)、式 LI 化合物から式 LVI 又は LIX 化合物の製造 (図 D) 又は

酸化によつて式 CXXXI 化合物からつくられる。この酸化は、この技術に知られた慣用方法、例えば 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン、低活性二酸化マンガン又は過酸化ニッケルを用いて達成される。フィーザー等「有機合成試集」ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、ニューヨーク州ニューヨーク、215 頁、637 頁及び 731 頁を参照。

式 CXXXI 化合物は、 R_6 によるアシル保護基での遊離ヒドロキシ部分の保護によつて、式 CXXXI 化合物からつくられる。これらのアシル誘導体の形成に対して上に述べた方法が用いられる。しかし仕薬に O_1 が上に記載されたとおりの $-Si(O_1)_3$ の範囲内のシリル基が、アシル保護基の代わりに用いられる。最優に、本明細書に記載されているアシル保護又はシリル化は、特に式 CXXXI 化合物の M_1 部分の R_6 と R_6 が共に水素である場合には、任意に省略される。

式 CXXXII 化合物は、14-ハロゲン化によつて式 CXXXI 化合物からつくられる。この 14-ハロゲン

化は、この技術で知られた幾つかの一般方法の一つによつて達成される。例えば、式XXI化合物が式XXI化合物からつくられる図Aの手順に従つて、本明細書の式CXXXII化合物がつくられる。この転化に対して特に有用な試薬は、上記のとおり塩化スルフルルである。つくられた生成物の混合物は、慣用技術を使用して分離される。次に式CXXXV化合物は、15-オキソのM₁部分への転化によつて式CXXXIIからつくられる。上記記載されたような技術が使用される。次に式CXXXII化合物は、任意に存在するアシル又はシリル保護基を上記の手順に従つて除去することによつて、式CXXXV化合物からつくられる。

図Mは、式CXLVIとCXLVIIの14-ハロ-8 μ ,12 α -PO型化合物が式CXXXIII又は式CXXXVibエナンテオマー出発材料からつくられる方法を提供している。これらの出発材料はこの技術に知られているか、又はこの技術に知られた方法によつて容易につくられる。図Mに關して、R₀₁はR₀₀-SO₂であり、ここでR₀₀はアルキル、シクロアルキル、ア

ルキル、フェニル、又は(アルキル又はハロゲンで置換された)フェニルであるが、好ましくはメチル又はp-トリルである。

図Mの手順によつて、式CXXXVla化合物は、式XXI化合物から式XXII化合物の製造に対して図Aで述べた手順によつて、式CXXXII化合物へ転化される。次に式CXXXII化合物は、式XXV化合物から式XXII化合物の製造に対して図Aで述べた方法によつて、式CXXXII化合物からつくられる。次に式CXXXII化合物は、式XXII化合物から式XXV化合物の製造に対して図Aで述べた方法に従つて脱アシル化される。脱アシル化後、式CXLII化合物はスルホン化によつて式CXL化合物からつくられる。それによつて式CXL化合物のアルキル、アラキル、シクロアルキル、フェニル又は置換フェニルスルホン誘導体がつくられる。このスルホン化は、上記のR₀₁による保護基を使用してのアシル化と同様な方法によつて進む。こうして、塩化スルホン例えば塩化メシル(塩化メタンスルホン)又は塩化トシル(塩化p-トルエンスルホン)が、

触媒量のアミン塩基(例えばピリジン)の存在下にヒドロキシ含有化合物と反応せられる。

次に11 μ -スルホン基部分は、対応するカルボン酸のナトリウム、カリウム又はリチウム塩を使用して、11 α -アシル部分へ転化される。こうして例えば、R₀₀がベンゾイルの場合は、式CXLIIスルホン誘導体を不活性溶媒中の(好ましくは希薄の非プロトン性溶媒中の)安息香酸ナトリウム、カリウム、又はリチウムと反応させると、式CXLII化合物を主とする。上記のように、式R₀₀OHのカルボン酸はこの技術に知られているか、又はこの技術で知られた方法によつて容易につくられる。更にこれらの酸は、慣用方法を使用して、ナトリウム、カリウム、又はリチウム塩へ転化される。

次に式CXLII化合物は、R₀₀保護基の選択的脱アシル化によつて、式CXLII化合物へ転化される。脱アシル化について上に述べた方法が用いられる(式CXXXII化合物の式CXL化合物への転化を参照)。

次に式CXLIV化合物は、上記方法によつて11-ヒドロキシ水素を触媒へ転化するか、又は上に

式XXII化合物の式XXI化合物からの製造について述べた方法と手順を使用する式CXXXVib化合物の転化によつて、式CXLII化合物からつくられる。

最後に、図Aの手順に従つて、式CXLIV化合物は式CXLV化合物へ転化され、次に式CXLV化合物は(図A~Fの手順に従つて)式CXLVI及び式CXLIII化合物へ転化される。

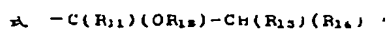
図Nは、POA型化合物が式CLI又はCLIIによる対応11-テオキシPOB型化合物へ転化される方法を提供している。

式CLI化合物は、シクロペンタン型オレフィン不飽和の選択的硫酸水素酸添加によつて、式CLI化合物からつくられる。この転化は、銅錯不飽和に影響せず選択的に行なわれる。この目的には、炭素、アルミナ又はその他の適当な支持物上の5~10 μ パラジウム又はロシウム触媒が用いられる。反応は任意の適当な有機溶媒、例えば酢酸エチル、メタノール、エタノール又はジエチルエーテル中で、-30ないし+50 $^{\circ}$ Cの温度及び大気圧より大きい又は小さいか、減圧に施さない圧力で実施

される。

式 CLII 化合物は、任意の遊離ヒドロキシ基を R_{31} による封鎖基と置換することによつて、式 CLI 化合物からつくられる。

この封鎖基の役割は、その後の試薬、特に C-9 ヒドロキシの C-9 オキソ基への酸化に対して本明細書で使用された試薬によるヒドロキシへの攻撃を防ぐ。更にこの封鎖基は、フロスタグランジン型生薬物の製造における後の段階で水素によつて置換できるような役割を果たす。これらの目的に有用な R_{31} による封鎖基は、2~12個の炭素原子のアルカノイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラン、



〔式中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} は上に定義されたとおり〕の基、及び式 $-Si(O_1)_3$ (O_1 は 1~4 個の炭素原子のアルキル、フェニル、(フルオロ、クロロ、又は 1~4 個の炭素原子のアルキル) 1~2 個で置換された) フェニル又は 7~12 個の炭素原子のアルキルである) のシリル基を含む。

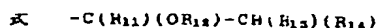
R_{31} によるこれらの封鎖基のその後の加水分解は、この技術で知られた方法によつて進む。シリル基は、シリルエーテル類及びシリルエステル類をそれぞれアルコール類とカルボン酸類へ転化させるのに有用であることが知られた先行技術の手順によつて容易に除去される。参考のため、上で引用されたピアースの特に 447 頁を参照。水及び、水と混ざる有機希釈剤の十分量の混合物が適当な反応媒体を代表している。炭酸塩の有機又は無機酸の添加は加水分解を早める。加水分解に要する時間の長さは、部分的には温度によつて決まる。ゆつて水とメタノールの混合物では、通常には数時間が加水分解に十分である。ゆつては数日間が必要とされる。

R_{31} による個々の他の封鎖基の加水分解には、同様な反応条件が用いられる。

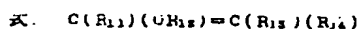
式 CLII 化合物は、封鎖不飽和を還元せずに遊離不飽和の還元と C-9 オキソ基の C-9 ヒドロキシ基への還元を連続的に行なうような還元剤によつて、式 CLII 化合物を還元することにより式 CLIII 化

合物のヒドロキシ基を R_{31} による封鎖基で置換することを含む。更に R_{31} による封鎖基のその後の加水分解は、この技術で知られた方法によつて進む。

封鎖基が



〔式中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} は上に定義されたとおり〕の時には、適当な試薬はビニルエーテル類、例えばイソブチルビニルエーテル又は



〔式中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} は上に定義されたとおり〕の任意のビニルエーテル、又は不飽和炭基又は被置換式化合物、例えば 1-シクロヘキセン-1-イルメチルエーテル又は 5,6-ジヒドロ-4-メトキシ-2,8-ピランである。シー・ビー・リース (C. B. Reese) 等、J. Am. Chem. Soc. 89 巻 3366 頁 (1967 年) を参照。このようなビニルエーテル及び不飽和物に対する反応条件は、上のジヒドロピランに対するものと同様である。

化合物からつくられる。この目的には、アルカリ金属ボロハイドライド例えばナトリウム、カリウム、又はリチウムボロハイドライドが水溶液中で効果的に使用される。反応は約 10 分で進行われ、2~3 分以内に完了する。

式 CLIV 化合物は、ショーンズ試薬 (酸化クロム酸) のような酸化試薬を使用して式 CLII 化合物の酸化によつて、つくられる。参考のため J. Chem. Soc. 59 巻 (1946 年) を参照。1 個のヒドロキシ基を酸化させる必要量より化学量論的にやや過剰量が使用される。アセトンがこの目的に有用な希釈剤である。少なくとも 0℃ 程度の低い反応温度が使用される。好ましい反応温度は -10℃ ないし -30℃ の範囲内にある。この目的に特に有用な試薬はコリンズ試薬 (ヒリジン中の三酸化クロム) である。参考としてシー・シー・コリンズ (J. V. Collins) から、テトラヘドロシロ・レターズ 3363 (1968 年) を参照。ジクロロメタンがこの目的に適した希釈剤である。0℃ より下の反応温度が好ましい。約 -10℃ ないし +10℃ の範囲の反応

温度が特に好ましい。この酸化は急速に進み、数分以内に終了する。式 CLV 化合物は慣用方法、例えばシリカゲルクロマトグラフィによつて単離される。

この酸化に有用なその他の酸化試薬の例は、セファイト上の炭酸鉄 [Chem. Commun. 1102 (1969年)], ビリジン中の三酸化クロムの混合物 [J. Am. Chem. Soc. 75巻 422頁 (1953年) 及び Tet. Lett. 18巻 1351頁 (1962年)], ビリジン中の第三ブチルクロレート [バイオロジカル・ケミカル・ジャーナル 84巻 195頁 (1962年)], ビリジン中の三酸化硫黄とジメチルスルホキシドとの混合物 [J. Am. Chem. Soc. 89巻 5505頁 (1967年)] 及びジシクロヘキシルカルボジイミドとジメチルスルホキシドとの混合物 [J. Am. Chem. Soc. 87巻 5661頁 (1965年)] である。

次に式 CLII 化合物は、上記のとおり R₁ による助成基の加水分解によつて式 CLV 化合物からつくられる。

式 CLII 11-デオキシ-PQB型化合物から、対応

特開 昭52-100446 (48)

する 11-デオキシ-PQP α -又は PQP β 型化合物がつくられる。更に式 CLIII POA-型化合物に対応する 8 β , 12 α -POA 型化合物を使用して、対応する 8 β , 12 α -11-デオキシ-PQB-, PQP α -, 又は PQP β 型生成物がつくられる。

図 0 は、式 CLII の 8 β , 12 α -POA 型化合物が式 CLXIII の 8 β , 12 α -PQP α -, PQP β -又は PQB 型化合物へ酸化される方法を提供している。

式 CLII 化合物は上記でつくられる。式 CLII 化合物は、式 CLI 化合物から式 CLII 化合物の製造に対して上に述べた手順によつて、式 CLII 化合物からつくられる。次に式 CLXIII 化合物、式 CLXIV 化合物、式 CLXV 化合物、及び式 CLXVI 化合物は、この技術に知られた方法を使用して式 CLII 化合物から次々につくられる。参考のため、ベルギー特許第 804,873 号 (ダウエント・ファームドック CPI 22865 V/13) 及びシー・エル・バンディ (G. L. Bundy) 等、J. Am. Chem. Soc. 94巻 2123頁 (1972年) を参照。まず単離された炭素-炭素二重結合と反応せずに α , β -不飽和ケトンを生エボキシド化

することが知られている任意の薬剤を使用して、式 CLXIII 10, 11-エボキシドがつくられる。例えば、「ステロイド反応」(Steroid Reactions)、カール・グラツシ編、ホールデンデイ社 (1963年) 593頁を参照。特に好ましいのは過酸化水素水又は有機第三級ヒドロペーオキシドである。例えば「有機過酸化物」(Organic Peroxides)、エイ・グレイ・トボルスキー (A. V. Tobolsky) 等、インターサイエンス・パブリッシング、N. Y. 1954年を参照。この目的には、過酸化物又はヒドロペーオキシドが、式 CLXIII 反応体のモル量り少なくとも 1 当量のもので、強塩基例えばアルカリ金属水酸化物、銨アルコキシド又は水酸化第四級アンモニウム存在下に使用される。例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リチウムエトキシド、リチウムオクテロキシド、マグネシウムメトキシド、マグネシウムイソプロポキシド、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム等が用いられる。

流動性のある特定の反応混合物をつくるために、

エボキシド化段階に不活性液体希釈剤、例えば低級アルコール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド又はジメチルスルホンを使用するのが有利である。-60ないし 0℃の範囲、特に -10℃より低い反応温度が一般に好ましい。-20℃の温度で、エボキシド化は普通には 3~6 時間で終了する。また不活性気体例えば窒素、ヘリウム、又はアルゴンの雰囲気中で反応を行なうのも好ましい。TLC 板 (ジクロロメタン中の 5% アセトン) で出発材料の不在によつて示されるように反応が完了する時に、反応混合物を中和し、エボキシ生成物をこの技術で知られた手順によつて、例えば希釈剤の蒸発及び過剰な水と混ざらない状態、例えば酢酸エチルによる抽出物の抽出によつて単離される。

CLII の CLXIII へのこの酸化は、普通には式 CLXIII アルファ及びベータエボキシド類混合物をつくる。これらの混合物は例えばアルファ及びベータエボキシド混合物を分離するのに有用であることが知られた手順でのクロマトグラフィによつて、個々

のアルファ及びベータ異性体へ分離できるが、式CLXIのアルファ及びベータエポキシド混合物を対応する式CLXIVの11 α -及び11 β -ヒドロキシ化合物混合物へ転化するのが普通には有利である。次に後者の混合物は、例えばシリカゲル上のクロマトグラフィによつて11 α 及び11 β 化合物類へ容易に分離される。

内し図1を参照すると、エポキシドCLXIのヒドロキシ化合物CLXIVへの転化は、第二クロム塩、例えば塩化第二クロム又は酢酸第二クロムとの反応によつて達成される。これらの塩はこの技術で知られた方法によつてつくられる。この還元は、 α , β -不飽和ケトンのエポキシドを β -ヒドロキシケトンへ還元するのにも第二クロム塩を使用することによってこの技術で知られた手順によつて実施される。例えば、コール(Cole)特、J. Org. Chem. 19巻131頁(1954年)及びネヘル(Neher)特、Helv. Chem. Acta 42巻132頁(1959年)を参照。これらの反応では、空気及び酸素の不在が望ましい。上の目的には第二クロム塩の代わりにアマルガ

ム化されたアルミニウム金属も還元剤として有用であることがわかつた。アマルガム化されたアルミニウムはこの技術に知られた手順によつて、例えば溶、溶解、ターニング、又は溶剤の他のアルミニウム金属を、有利には第二水銀塩を溶解するのに十分な水の存在下に、第二水銀塩、例えば塩化第二水銀と接触させることによつてつくられる。アルミニウム金属表面は酸化物がないのが好ましい。これは例えば摩耗やこすり取りなどによる普通の酸化物層の物理的除去、又は化学的に例えば水酸化ナトリウム水溶液での食刻によつて容易に達成される。アルミニウム表面がアマルガム化されていることが必要なのである。アマルガム化されたアルミニウムは新しく調製されたもので、使用時まで空気及び酸素の不在下に保持されるべきである。

式CLXIエポキシド環の遊元の開裂は、ヒドロキシル性溶媒及び、ヒドロキシル性溶媒とエポキシドに關して流動性の均質な反応混合物を与えるのに十分な不活性有機液体希釈剤の存在下に、エポ

キシドをアマルガム化されたアルミニウムと接触させることによつて達成させる。ヒドロキシル性溶媒の中では、水が特に好ましいが、低級アルカノール類、例えばメタノールとエタノールも使用できる。

不活性有機液体希釈剤の例は、ジエチルエーテル、ブトヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジグライム(ジエチレングリコールのジメチルエーテル)等のような常圧で液体のエーテル類である。特に好ましいのはブトヒドロフランである。水と混ざらない液体希釈剤を使用する時には、水とメタノール又はエタノールとの混合物がこの反応に特に有用である、というのは、後者の二つの溶媒も混入している均質な反応混合物を生成する助けとなるからである。例えばジエチルエーテルと水との混合物が、均質な反応混合物を与えるのに十分なメタノールと共に使用される。次に式CLXIV化合物は、11-エピマー化合物から11 α -ヒドロキシエピマーを分離することによつて、式CLXIV化合物からつくられる。次に、式CLXVI化合物は、式

CLV化合物が式CLIX化合物へ転化される場合の図Nに述べた方法を使用して、基の除去によつて式CLXV化合物からつくられる。次に式CLXVI化合物は、本明細書の図P中に記載の手順、すなわち式LXX化合物からの式LXXII化合物の製造に述べた手順を使用して式CLXVI化合物からつくられる。注意に、図Oの手順に従うが、但し14-ハロ-8 μ , 12 α -PGA型出発材料の代わりに、13,14-ジヒドロ-8 μ , 12 α -PGA型出発材料が使われ、従つて13,14-ジヒドロ-PQ型生成物がつくられる。こうして図Oの手順に従うが、但し図Oの式のY₂部分の代わりにY₁部分が存在する。

図Pは、本明細書でつくられる式CLXXI POP α 又は11-デオキシ-POP α 型出発材料が、式CLXXI化合物のC-9ヒドロキシ以外の基のヒドロキシ基の選択的シリル化によつて、対応するPOB型化合物へ転化される方法を提供している。

式CLXXI化合物は、式CLXXI化合物のC-9ヒドロキシよりも他のヒドロキシ基の選択的シリル化によつて、式CLXXI化合物からつくられる。

-S1(U₁)₃ 式の中 0 は 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、7 ~ 12 個の炭素原子のアラルキル、フェニル、又は (クロロ、フルオロ又は 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルの 1 又は 2 個で置換された) フェニルであるが、但し -S1(0₁)₃ 部分の種々の 0 は同じ又は別のものであることを条件としている) の範囲内のシリル基が用いられる、これらの炭素はこの技術に知られているか、又はその使用がこの技術に知られている。

図 P の選択的シリル化合物に対しては、炭化プロセスで炭化体の選択的シリル化に対してこの技術で知られた手段が用いられる。参考のため、特許第 3,822,303 号 (1974 年 7 月 2 日公布)、ドイツ公開特許公報第 2,259,195 号 (ダウエント・ファームドック CPI 36457 U-B) 及びオランダ特許第 7,214,142 号 (ダウエント・ファームドック CPI 26221 U-B) を参照。

-S1(U₁)₃ 部分の例はトリメチルシリル、ジメチル (第三ブチル) シリル、ジメチルフェニルシリル及びメチルフェニルシリルである、1 ~ 4 個の

炭素原子のアルキル、7 ~ 12 個の炭素原子のアラルキル、及びフェニル又は置換フェニル部分は上に与えられている。

式 CLXXXI 化合物は、C-9 ヒドロキシの C-9 オキシへの酸化によつて、式 CLXXXI 化合物からつくられる。この技術で知られた酸化試薬と方法が用いられる、例えば別に述べたようなジョーンズ試薬を使用するのが有利である。

式 CLXXXI 化合物は、シリル基の加水分解によつて式 CLXXXI 化合物からつくられる。加水分解はこの技術に知られた方、例えば、物質を反応混合物を生ずるのに十分な量の水と沸騰する溶媒からなる水の希釈液中の水又は希釈水溶液の使用によつて進む。この加水分解は、普通には約 2 ~ 12 時間以内に完了し、好ましくは蒸気又はアルゴンのような不活性気体の雰囲気中で実施される。

13,14-ジデヒドロ-PQPα 型生成物を対応する 13,14-ジデヒドロ-PQE 型生成物へ転化するのに、任意に図 P の手段が用いられる。従つて、この代わりの方法では、この図の Y₂ はトランス-CH=CH (ハ

ロ)-の代わりに -C≡C- であると定義される。

図 R は、本明細書に記載の 14-ハロ化合物が対応する 13,14-ジデヒドロ-PQE 型生成物へ転化される方法を提供している。

図 R の転化 (式 CLXXXI 化合物から式 CLXXXI 化合物) はハロゲン化水素によつて進む。好ましい方法によると、5 : 1 ないし 10 : 1 の容積比でのジメチルスルホキシド又は同等な非プロトン性溶媒とメタノールとの混合物を反応系が部として使用して反応が進む。次に強い有機塩基、例えばカリウム tert-ブトキシド又はナトリウム tert-ブトキシドを加え、普通には約 24 時間以内に反応が完了するまで煮める。0 ~ 25°C の反応温度が便宜上用いられる。

このハロゲン化水素手順が PQE- 又は PQA 型化合物又は PQA, 12α-PQE- 又は PQA 型化合物を使用して行われる時には、留んでいない脱水和 / 又は二重結合の移動がある。従つて、これらのハロゲン化水素が PQE 型化合物で行なわれてから、対応する 13,14-ジデヒドロ-PQE 型化合物

が上記の手順によつて 13,14-ジデヒドロ-PQE- 又は PQA 型生成物に転化されることが好ましい。従つて、この好ましい方法によつて、14-ハロ-PQE 化合物は、13,14-ジデヒドロ-PQE- 型化合物へ、次いで 13,14-ジデヒドロ-PQE- 又は PQA 型化合物へ次々に転化される。

光学活性の PQE 型生成物は、上記の方法と同様によつて、光学活性中間体から得られる。同様に、光学活性 PQE 型化合物は、上記の手順によつて、対応する光学活性 PQE 型化合物から得られる。この反応にラセミ体中間体が使われる時には、ラセミ生成物が得られる。これらの生成物は、ラセミ型で用いられてもよく、又は好ましい場合には、この技術で知られた手順に従つて、それらは光学活性エナンチオマーとして分離されてもよい。例えば PQE 型遊離酸が得られる時には、そのラセミ型は遊離酸を既知手順によつて光学活性の塩基 (例えば ブルシン又はストリキニーネ) と反応させ、それによつてこの技術で知られた手順 (別個のジアステレオマーの塩を生ずる分別結晶化) によつて分

能できる二つのジアステレオマーの混合物をつくることによつて、4 種と 2 種とに分離できる。次に光学活性の鹽は、この技術で知られた一級手脂によつて塩からつくられる。

上記の反応の全線で、生成物は出発材料と不純物から精製手段によつて分離される。例えば、薄層クロマトグラフィによつて照合されるシリカゲルクロマトグラフィを用いて、上記の種々の段階の生成物に対応する出発材料及び不純物から分離される。

上記のように、本明細書に記載の方法は、種々の経路から醇類 (R_2 が水素) 又はエステル類に至る。

アルキルエステルが得られ、醇が得られる際には、POB 型化合物に対してこの技術に知られたようなけん化手順が用いられる。

POB 型化合物類のアルキルエステル類についてはけん化手順がプロスタグランジン類似体の脱水を施す際には、エステルの醇型への転化に対して酸化的手順が使用されてもよい。参考のため、

塩を蒸留によつて除去し、所望により慣用の方法、好ましくはクロマトグラフィによつてエステルを精製する。取んでいない分子の酸化をさけるために醇反応は、ジアゾ炭化水素との接触を、醇のエステル化を行かせるものには要する時間より長くしない、好ましくは約 1 分ないし約 10 分とすることが好まれる。ジアゾ炭化水素類はこの技術に知られているか、又はこの技術に知られた方法でつくることができる。例えば「有機反応」、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、ニューヨーク、N. Y., 第 8 巻 389 ~ 394 頁 (1954 年) を参照。

醇化合物類のカルボキシ部分をアルキル、シクロアルキル、又はアラルキルエステル化する代わりの方法は、遊離醇を対応する醇塩に転化し、続いてこの塩と炭化アルキルとの相互作用によることからなる。適当な炭化物の例は、炭化メチル、炭化エチル、炭化ブチル、炭化イソブチル、炭化第三ブチル、炭化シクロプロピル、炭化シクロペンチル、炭化ベンジル、炭化フェニル等である。銀塩は慣用の方法、例えば酸を希薄アンモニア水

イー・ジー・ダニエルズ (E. G. Daniels) 「エステル化法」合衆国特許第 3,761,356 号を参照。

塩がつくられて、アルキル、シクロアルキル又はアラルキルエステル類を醇むるときには、醇と適当なジアゾ炭化水素との相互作用によつてエステル化が有利に達成される。例えばジアゾメタンを使用するときにはメチルエステルがつくられる。例えばジアゾエタン、ジアゾブタン、1-ジアゾ-2-エチルヘキサノール及びジアゾデカノールの同様に、それぞれエチル、ブチル、2-エチルヘキシル、及びデシルエステル類を与える。同様に、ジアゾシクロヘキサノールとフェニルジアゾメタンは、各々シクロヘキシル及びベンジルエステル類を生ずる。

ジアゾ炭化水素類によるエステル化は、適当な不活性溶媒、好ましくはジエチルエーテル中のジアゾ炭化水素の溶液を、有利には同じ又は別の不活性希釈剤中の酸反応体と混合することによつて実施される。エステル化反応が終了してから、溶

液から抽出し、過剰のアンモニアを減圧下に蒸発させ、次に化学当量の強酸を加えることによつてつくられる。

本発明の範囲内のフェニル又は置換フェニルエステル類を対応する芳香族アルコール及び遊離醇 PO 化合物類からつくるときは、生成物の取除と精製については異なるが、種々の方法が利用できる。

このようにある方法では、PO 化合物を第三級アミン塩に転化し、ジパロイルハライドと反応させると混合醇無水物を生じ、次いでこれを芳香族アルコールと反応させる。その代わりにジパロイルハライドの代わりに p-トルエンスルホンクロライドのようなアルキル又はアリールスルホンハライドを使用する。例えばベルギー特許第 775,106 号及び第 776,294 号、グウェント・フアムドック特許第 33705 T 及び 39011 T 号を参照。

更にもう一つの方法は、カップリング試薬のシクロヘキシルカルボジイミドを使用するものである。フィーザー (Fieser) 氏、「有機合成試薬」(Reagents for Organic Synthesis) 231 ~ 236

田、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、ニューヨーク(1967年)を参照。新薬としてのビリジンの2~10モル当量のジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で、PG化合物を1~10モル当量の芳香族アルコールと接触させる。

しかしこれらのエステル類をつくる好ましい新規方法は、次の段階からなる。

(a) 第三級アミンの存在下にPG化合物とイソブチルクロロフォルメートとで混合無水物を形成させる。

(b) 次に無水物を適当な芳香族アルコールと反応させる。

上記の混合無水物は、反応が妥当な早さで、しかも副反応が最少限となるように -40° ないし $+60^{\circ}$ 、好ましくは -10° ないし $+10^{\circ}$ の温度範囲で容易に形成される。イソブチルクロロフォルメート試薬を溶剤として、例えばPG化合物のモル当り1.2モル当量から4.0モル当量までを使用するのが好ましい。反応を溶剤中で行なうのが好ましく、この目的にはアセトンが好ましいが、但しアセト

ニトリル、ジクロロメタン、及びクロロホルムのようなその他の比較的揮発性の低い溶媒を使用する。反応を第三級アミン例えばトリエチルアミンの存在下に行ない、一般に生成するアミン塩酸塩が普通には析出するが、次段階のため除去する必要はない。

混合無水物全量がエステルに転化するのを促進するため芳香族アルコールを当量又は過量的な化学當量の過剰量で使用するのが好ましい。過剰の芳香族アルコールは本明細書に記載の方法又はこの技術に知られた方法、例えば結晶化によつて生成物から分離される。第三級アミンはエステル化の塩基性触媒であるばかりでなく、反応のよい触媒でもある。この目的に有用な第三級アミンのその他の例は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、及びジメチルアニリンを包含する。これらは効果的に使用されるが、2-メチルビリジンとキノリンは殆どい反ししか得られない。例えば2,6-ジメチルピリジンのような高度に立体障害されたアミンは、

よい反応のため有用ではない。

無水物との反応は通常(約20~30 $^{\circ}$ C)で数日に満ち、薄層クロマトグラフィー(TLC)による検出方法で追跡できる。

この技術に知られた方法に従つて反応混合物を仕上げると、エステルを生じ、生成物は例えばシリカゲルクロマトグラフィーによつて精製される。

固体エステルは、反応中のエステル飽和溶液を冷却又は蒸発させるか、又はジエチルエーテル、ヘキサン、又は水のような混合しうる非溶媒を加えることによる、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール及びアセトンを含めた種々の溶媒からの結晶化によつて、自由に流動する結晶型に転化される。次に結晶を慣用手法、例えばろ過又は离心分離によつて集め、少量の溶媒で洗い、減圧下に乾燥する。これらを軽い溶媒又はアルゴン流の中で、又は約75 $^{\circ}$ Cに融めて乾燥してもよい。結晶は通常、多くの応用に対して十分なほど純粋であるが、各々の再結晶後に改良された純度を獲得するため同じ一般手順によつてこれらを再結晶して

よい。

本発明の方法によつて新薬様式でつくられる本発明の化合物類は、対応する無機又は有機塩基の適當量での中和によつて薬理学的に受入れられる塩に転化される。塩基の例は上に列挙した陽イオンおよびアミン類に相当する。これらの転化は、この技術において無機すなわち金属又はアンモニウム塩の製造に一般に有用であることが知られている種々の手順によつて実施される。手順の選択は、部分的にけつこうとする個々の塩の溶解度特性に左右される。無機塩の場合には、望む無機塩に対応する水酸化物、炭酸塩、又は重炭酸塩の化学當量を含む水中に、本発明の鹽を溶解するのが普通には満している。例えば水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、又は重炭酸ナトリウムをこのように使用すると、ナトリウム塩溶液を生ずる。水の蒸発、又は中程度の揮発性の水と混ざる溶媒、例えば低級アルコール又は低級アルカノールの添加は、固体無機塩を望むのであればこの型を生ずる。

アミン塩をつくるには、本発明の鹽を中極度又は低い極度の濃度の溶媒中に溶解する。前者の例はエタノール、アセトン、および酢酸エチルである。後者の例はジエチルエーテルとベンゼンである。次に細い陶イオンに対応するアミンの少なくとも化学量論量をこの溶液に加える。生ずる塩が沈澱しない場合には、低極度の溶媒を蒸発部の添加は蒸発によつて、普通には固体形で得られる。アミンが比較的揮発性の場合には、任意の過剰量は蒸発によつて容易に除去できる。揮発性のより少ないアミン類の化学量論量を使用するのが好ましい。

陶イオンが第四級アンモニウムである場合の塩は、水溶液中の対応する水酸化第四級アンモニウムの化学量論量に本発明の鹽を混合し、併せて水を蒸発することによつてつくられる。

本発明の方法によつてつくられる本発明の鹽類又はエステル類は、遊離ヒドロキシ化合物とカルボキシアシル化剤、好ましくは低級アルカン酸の、すなわち2〜8個の炭素原子のアルカン酸の無水

物との相互作用によつて、低級アルカノエート類に転化される。例えば無水酢酸を使用すると対応するアセアートを生ずる。同様に無水プロピオン酸、無水イソ酪酸、及び無水ヘキサノ酸を使用すると、対応するカルボキシアシレート類を生ずる。

カルボキシアシル化は、好ましくはピリジン又はトリエチルアミンのような第三級アミンの存在下に、ヒドロキシ化合物と無水物を混合することによつて有利に行なわれる。実質的過剰量の無水物、好ましくはヒドロキシ化合物反応体のモル当り約10ないし約10,000モルの無水物を使用する。過剰の無水物は反応の希釈剤及び溶媒としての役目を果たす。

不活性有機希釈剤（例えばジオキサン）も加えることができる。反応によつてつくられるカルボン酸ならびにヒドロキシ化合物反応体中に存在する遊離カルボキシル基を中和するのに十分な量の第三級アミンを使用するのが好ましい。

カルボキシアシル化反応は、約0ないし約100℃の範囲で実施するのが好ましい。必要反応時間

は反応温度、及び無水物と第三級アミン反応体の性質のような要因による。無水酢酸、ピリジン、及び25℃の反応温度では、12〜24時間の反応時間が使われる。

カルボキシアシル化生成物は慣用方法によつて反応混合物から単離される。例えば、過剰量の無水物を水で分解し、生ずる混合物を酸性にしながら、ジエチルエーテルのようなが溶媒で抽出する。望むカルボキシアシレートは蒸発によつてジエチルエーテル抽出液から回収される。次にカルボキシアシレートは慣用方法により、有利にはクロマトグラフィ又は結晶化によつて精製される。

本発明は以下の実施例と試験例によつてより十分に説明できる。

濃度はすべて重量比の範囲である。

赤外線吸収スペクトル（IR）は、パーキン・エルマー・モデル421赤外線スペクトロフォトメーター上で記録されている。他に特定されている時以外は、未希釈（蒸ぜもののない）試料を使っている。

紫外線（UV）スペクトルはキャリー・モデル15スペクトロフォトメーター上で記録されている。

核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、テトラメチルシランを内部標準（ダウンフィールド）としてデューテロクロロホルム溶液中でバリアンA-60A、A-60D又はT-60スペクトロフォトメーター上に記録されている。

質量スペクトルは、CECモデル21-110B二重焦点式静電質量スペクトロメーター又はLKBモデル9000ガスクロマトグラフ質量スペクトロメーター上で記録されている。他に指示がある時を除いて、トリメチルシリル誘導体を用いられる。

クロマトグラフィの溶剤吸収率は、静電静電面がカラム底部に達する時に始まる。

本明細書中の「塩水」とは塩化ナトリウム飽和溶液のことである。

補綴クロマトグラフィで用いられるA-E溶媒系は、エム・ハンバーグ（M. Hamberg）及びビー・サムエルソン（B. Samuelsson）、J. Biol. Chem. 241巻257頁（1966年）から変更された酢酸エチ

ル、酢酸-シクロヘキサノール (90:20:50:100) につくられる。

スケリソルブ B (88B) とは混合材料はヘキサノールのことである。

本明細書で述べられるシリカゲルクロマトグラフィは、溶解、フラクション収集、及び出発材料と不純物とを含まずに留んでいる生成物を含むことが TLC (薄層クロマトグラフィ) によつて示されたフラクションを一掃することを包含するものとして了解されている。

融点 (MP) はフィッシャー-ジョーンズ又はトーマス-フーパー融点測定装置によつて測定されている。

DDQ とは、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンのことである。

付着塩酸で析出される。

有機層は食塩水で洗われその後乾燥され、濃縮され残留物は減圧蒸留される。それにより 2,2-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸が製造される。

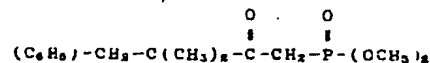
B. 本実施例 A 部分の生成物 48 g と 82 g の塩化チオニルの混合物が攪拌されながら蒸気浴上で 2 時間加熱される。混合物はついで減圧下で濃縮される。その後乾燥ベンゼンが加えられ生じる混合物は再び濃縮され塩化チオニルのすべての残物が除かれる。この濃縮物を蒸留すると 48.2 g の 2,2-ジメチル-3-フェニルプロピオンクロライドが生成する。

C. -75℃の温度で 600 ml のテトラヒドロフラン中の 60 g のジメチルメチルフォスフォネートの溶液に攪拌しながらヘキサノール中の 1.6 モルローブチルリチウム 312 ml が加えられる。反応温度は反応温度が 55℃より低いままであるように調整される。添加して 10 分後 48.2 g の本実施例 B 部分の反応生成物と 50 ml のテトラヒドロフランが反応温度

THF はテトラヒドロフランをさす。

比旋光度 [α] はパーキン-エルマー (Perkin-Elmer) モデル 141 自動偏光計で環境温度において特定溶媒中の化合物の溶液について決定される。

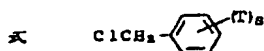
実施例 1 ジメチル 3,3-ジメチル-2-オキソ-4-フェニルブチルフォスフォネート



A. 0℃温度 F における 125 ml のテトラヒドロフラン中の 101.2 g のジイソプロピルアミンの溶液に 625 ml のヘキサノール中の 1.6 M ローブチルリチウムが添加しながら (氷メタノール浴を用いて) 滴下される。生じる溶液に 46.5 ml のイソ酪酸が冷却しながら滴下される。この混合物はついで 0℃で 90 分攪拌されその後 -15℃に冷却される。塩化ベンジル (60 ml) が攪拌されながら反応温度を -5℃より低く保つような速度で加えられる。生じる混合物はその攪拌温度で 4 時間攪拌される。この攪拌混合物はついでジエチルエーテル及び過剰の

を -60℃より低く保つような速度で滴下して加えられる。生じる混合物は次に -75℃で 2 時間攪拌され、ついで環境温度で一晩攪拌される。酢酸 (50 ml) がその後加えられ生じる混合物は減圧蒸留されそれによりほとんどのテトラヒドロフランを除く。残留物はついで塩化メチレン中のジエチルエーテル (3:1 の容重比) 及び冷希塩酸ナトリウム溶液で洗うとされる。有機層は塩水で洗われ乾燥され濃縮される。残留物はジエチルエーテルで結晶化されて 54 g のジメチル 3,3-ジメチル-2-オキソ-4-フェニルブチルフォスフォネート結晶化生成物を生成した。融点は 48~50℃である。

実施例 1 の手順に従うが塩化ベンジルの代わりに



(ここで T はフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、炭素原子 1~3 個のアルキル又は炭素原子 1~3 個のアルコキシであり、n は 0、1、2 又は 3 であるが但し T はアルキル以外のものは 2 個よ

り多くなくかつまた種々のTは同じでも異なつていてもよい。)

の置換塩化ベンジルを用いて対応するジメチル-3,3-ジメチル-2-オキソ-4-(置換フェニル)ブチルフォスフォネート類が製造される。例えばこの手順でジメチル3,3-ジメチル-2-オキソ-4(p-フルオロフェニル)-ブチルフォスフォネートが製造される。

更に実施例1の手順に従うが実施例1A部分のイソ酪酸の代わりにプロピオン酸を用いてジメチル3-メチル-2-オキソ-4-フェニルブチルフォスフォネートがつけられる。実施例1の手順に従うが塩化ベンジルの代わりに上記の置換塩化ベンジルかイソ酪酸の代わりにプロピオン酸を用いてフェニル置換が上記の通りである種々のジメチル3-メチル-2-オキソ-4-(置換フェニル)ブチルフォスフォネートがつけられる。

更に実施例1の手順に従うが、実施例1A部分で用いられたイソ酪酸の代わりに酢酸を用いて、ジメチル-2-オキソ-4-フェニルブチルフォ

スフォネートがつけられる。実施例1の手順に従つて上記の種々の置換塩化ベンジルと組み合わせて酢酸を用い、フェニル置換が上記の通りであるところの種々のジメチル2-オキソ-4-(置換フェニル)-ブチルフォスフォネートがつけられる。

実施例1の手順に従うが実施例1A部分で用いられたイソ酪酸の代わりに2,2-ジフルオロ酢酸を用いてジメチル3,3-ジフルオロ-2-オキソ-4-フェニルブチルフォスフォネートがつけられる。更に実施例1の手順に従つて、上記置換塩化ベンジルと組み合わせ2,2-ジフルオロ酢酸を用いてフェニル置換が上記の通りである対応するジメチル3,3-ジフルオロ-2-オキソ-4-(置換)フェニルブチルフォスフォネートがつけられる。

更に実施例1の手順に従うがイソ酪酸の代わりに2-フルオロ酢酸を用いてジメチル3-フルオロ-2-オキソ-4-フェニルブチルフォスフォネートがつけられる。

実施例1の手順に従い2-フルオロ酢酸と種々の上記置換塩化ベンジルを用いてフェニル置換が上記の通りである種々のジメチル3-フルオロ-2-オキソ-4-(置換)フェニルブチルフォスフォネートがつけられる。

実施例2 2,2-ジフルオロ-5-プロモベンタン酸のトリフェニルフォスフォニウム塩 $\text{Br}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}-(\text{CH}_2)_5-\text{CF}_2-\text{COOH}$

A. メチルフロエート(50.4g)が180ccのメタノール中に溶解される。その後1gの、5パーセントの本炭上バクシウムが加えられる。この混合物はついで1ないし3気圧で水蒸気加される。45時間後0.7gモルの水蒸気が消費される。熱い混合物はついでセライトを通して通過され反応フラスコ及び貯蔵を洗うのに50ccのメタノールが用いられる。収出下40~45℃の浴温度で51gの黄色油が生じこれはその後蒸留され30~35℃で沸とうする部分が認められる。それによりメチルテトラヒドロフロエート(46.7g)がつけられる。

B. 無水炭化水素酸が加熱されながら比重1.3が

得られるまで50ccの無水酢酸を通して溜められる。この試薬が本実施例ステップAの反応生成物2gに水分を除去し冷却及び攪拌されながら加えられる。氷水浴中の攪拌が15分間続けられ、その後混合物は室温に一夜放置される。反応混合物は600gの砕き氷と水中に攪拌されながら注がれジエチルエーテルで抽出される。エーテル抽出物は水酸化ナトリウム水溶液で洗われ、硫酸ナトリウム上で乾燥され、蒸留され、その後減圧下で蒸発されて36gの淡黄色油を生じこれは高真空下で蒸留されて31.6gのメチル2-アセトキシ-5-プロモベンタノエートを生成する。

C. 200ccのメタノール中の本実施例B部分の反応生成物40gの溶解に、100ccのメタノールが加えられるかそのメタノールは蒸留前に0℃比重1.3の炭化水素酸で飽和されている。反応混合物はついで一夜室温に放置される。溶液はその後減圧下で浴温度で蒸発され400ccのトルエンがその後加えられる。溶液は再度蒸発される。この残液物は2Lの酢酸エテルに溶かされ5 水酸化ナトリ

ウム水溶液及び塩化ナトリウム溶液で硫酸ナトリウム上で乾燥される前に洗われる。逕過して45℃で減圧下ろ液を蒸発すると42gの油を生成しこれは高真空下で蒸留され28.8gのメチル-2-ヒドロキシ-5-プロモペンタノエートを生成する。

D. 本実施例C部分の反応生成物34.4g及び400mlのアセトンの溶液中に攪拌及び冷却しながらジョーンズ試薬(23mlの硫酸液中の26.73gのCrO₃が100mlの水で希釈された)が反応温度が30ないし40℃に保たれるような速度で加えられる。反応はおよそ30分で完了する。その後反応混合物が1.5時間攪拌される。その後150mlのイソプロピルアルコールが攪拌されながら30分の間にゆつくりと加えられる。反応混合物は次に1.8Lの水で希釈され2.4Lの塩化メチレンで抽出される。これらの抽出物は塩水で洗われ硫酸ナトリウムで乾燥される。逕過し減圧下でろ液を蒸発すると30.8gの淡黄色油が生成しこれはメチル2-オキソ-5-プロモペンタノエートを含んでいる。この油は本実施例の次の段階に更に精製されることなく用い

られる。

E. 窒素雰囲気下で水分を除外して、195mlのMoF₅・BF₃がドライアイス-アセトン浴中で冷却される。30.8gの本実施例段階Dの反応生成物及び40mlの塩化メチレンの溶液が攪拌されながら15分かけて滴下して加えられる。反応温度は-30ないし-45℃に保たれる。ドライアイス-アセトン浴の攪拌が1時間続けられその後冷却浴が除かれ反応混合物は200mlの塩化メチレン及び400mlの水で希釈される。有機層及び水層は分離され、水層は塩化メチレンで抽出され合わせられた塩化メチレン抽出物は250mlの水、250mlの5%重炭酸カリウム水溶液、250mlの塩水で洗われその後硫酸ナトリウム上で乾燥される。逕過してろ液を蒸発すると31.1gの暗褐色油が生成しこれは高真空下で蒸留するとメチル2,2-ジフルオロ-5-プロモペンタノエート(14g)を生成する。

F. 本実施例E部分の反応生成物(28g)が175mlの水性臭化水素酸(比重1.71)中で3時間室温において攪拌される。反応混合物は水浴中で冷却さ

れ1300mlのジエチルエーテルで希釈される。有機層及び水層は分離され水層はジエチルエーテルで抽出される。合わせたエーテル性溶液は水で洗われエーテル性の抽出溶液が400mlのエーテルで逆洗されいっしょにしたエーテル性溶液は硫酸ナトリウム上で乾燥される。逕過してろ液を蒸発すると27.7gの淡黄色油2,2-ジフルオロ-5-プロモペンタン酸を生成し、これは更に精製することなしに本実施例の次の段階に用いられる。

G. 本実施例F部分の反応生成物15.2g、80mlのアセトニトリル及び22gのトリフエニルホスフィンの混合物が過剰するまで攪拌しながら30分間加熱される。反応混合物は次に110℃に加熱され160mlのトルエンで希釈され、混合物はゆつくり室温で12時間攪拌しながら放置冷却される。反応混合物は次に5℃で24時間貯蔵される。沈下は集められ50mlのトルエンで洗われ減圧下室温で乾燥される。20.9gの本実施例反応化合物がそれにより得られる。

実施例3 (8-カルボキシヘキシル)トリフ

エニルホスホニウムブロマイド

63.6gの7-プロモペンタン酸、80gのトリフエニルホスフィン及び30mlのアセトニトリルの混合物が6時間過剰される。その後200mlのアセトニトリルが蒸留で除かれる。残りの溶液が室温に冷却された後30mlのベンゼンが攪拌されながら加えられる。ついで混合物は12時間放置される、固体が分離しこれは逕過して集められ134.1gの生成物融点185~187℃を生成する。

実施例3の手順に従うか7-プロモペンタン酸の代りに3-プロモプロピオン酸、4-プロモペンタン酸、5-プロモペンタン酸、又は6-プロモヘキサノ酸を用いて、対応する(ω-カルボキシルキル)-トリフエニルホスホニウムブロマイドがつくられる。

実施例4 3α-ベンゾイロキシ-5α-ヒドロキシ-2β-(2α-クロロ-3-オキソ-4,4-ジメチル-トランス-1-オクテニル)-1α-シクロペンタン酢酸、アラクトン(式

XXX: R_7 は α -ブチル、 R_8 はベン
ゾイロキシ、 L_1 部分の R_9 及び R_{10} はメ
チル及び Y_1 はトランス- $CH=C(Cl)-$

図 A を参照。

A. 125 ㎺の乾燥ベンゼン中の 24.3g のエトキシ
第一ナトリウムの溶液が氷浴中で冷却されその後 75 ㎺
のベンゼン中の 25.3g のメチル 3,3-ジメチル-
2-オキソ-ヘプタルホスホネートの溶液が加え
られ 50 ㎺のベンゼンですすかれる。溶液は 30 分間
5 ㎺で攪拌されその後 22.1g の結晶性 3 α -ベン
ゾイロキシ-5 α -ヒドロキシ-2 β -カルボキ
シアリデヒド-1 α -シクロペンタン酢酸、アラ
クトンがすばやく加えられる。この反応混合物は
13 時間減圧温度で攪拌され褐色溶液(田 9~10)を生
成する。酢酸(6 ㎺)が加えられ混合物は 600 ㎺
のジエチルエーテルと共にビーカーに移される。
セライト及び 500 ㎺の水が加えられ、30 ㎺の(約
3g)水和化カリウムが次に加えられる。混合
物(次化第一ナトリウムのあさやかな黄色の花散を
含む)は約 45 分間攪拌され、そしてセライトの床

を通して濾過される。有機層は水、水性重炭酸カ
リウム、及び食塩水で洗われる。その後生じる混
合物は乾燥マグネシウム上で乾燥され、減圧下で
蒸発され 33.6g の油を生成しこれはシクロヘキサ
ン中の 20 ㎺酢酸エチル中に詰められた 600 g のシリ
カゲル上でクロマトグラフにかけられる。500 ㎺
つつのフラクションを集めながらシクロヘキサン
中、20 ㎺酢酸エチルの 2 と 25 ㎺酢酸エチル 2 と及
び 30 ㎺酢酸エチルで 4 ㎺で行う蒸餾は 20.3g の粗
製生成物を生じこれはペンタン中のジエチルエー
テル(2:1) 240 ㎺で再結晶すると 3 α -ベン
ゾイロキシ-5 α -ヒドロキシ-2 β -(3-オ
キソ-4,4-ジメチル-トランス-1-オクテニ
ル)-1 α -シクロペンタン酢酸アラクトンを生
成する。

別の方法としてこの生成物は 30 ㎺のシクロロメ
タン中の 3 α -ベンゾイロキシ-2 β -カルボ
キシアリデヒド-5 α -ヒドロキシ-1 α -シク
ロペンタン酢酸アラクトン(3.9)を 15 ㎺のテト
ラヒドロフラン中のジメチル-1-クロロ-2-

オキソ-3,3-ジメチルヘプタルホスホネート
(6.69g) 及び水素化ナトリウム(1.35g)の溶
液に加えることによりつくられる。生じる反応混
合物はついで 2 時間 5 ㎺で攪拌され酢酸で酸性に
され、減圧下で蒸餾される。残留物はシクロロメ
タンと水の間に分配され有機層は蒸餾される。残
留物はシリカゲル上でクロマトグラフにかけられ、
スクリソルブ中の酢酸エチル(1:1)で蒸餾
される。

B. 本実施例 A 部分の反応生成物(1.15g)のジ
オキサン(50 ㎺)中の溶液が N-クロロコハク酸
イミド(9.7g)で処理され 6 日間攪拌される。
生じる溶液はついで塩化メチレンで希釈され食塩
水及び重炭酸ナトリウム溶液で洗われ、乾燥され、
蒸発されて粘性ある残留物を生成する。ベンゼン
中の残留物はシリカゲルクロマトグラフィーに
かけられ、ヘキサン酢酸エチル(9:1)で蒸餾す
ると約 3 α -ベンゾイロキシ-5 α -ヒドロキ
シ-2 β -(1,2-ジクロロ-3-オキソ-4,4-
ジメチル-オクタール)-1 α -シクロペンタン

酢酸アラクトンが回収される(異性体混合物とし
て)。そのようにして得られた二塩化物はビリジ
ン(20 ㎺)で希釈され、100℃で 4.5 時間加熱さ
れる。生じる溶液はジエチルエーテルで希釈され、
氷浴希塩酸及び食塩水で洗われる。生じる混合物
は次いで乾燥されシリカゲルクロマトグラフィー
にかけられヘキサンと酢酸エチル(9:1)で蒸
餾され 0.765g の純粋生成物を生じる。NMR 吸収
は 0.85、1.22、1.0~1.9、1.9~3.5、4.8~5.1、
5.35、6.28、7.2~7.6 及び 7.8~8.1 δ に観察さ
れる。質量分析スペクトルはピークを 432、396、
376、378、254 及び 256 に示す。

別の方法として、上記 A 部分の反応生成物
(0.190g)の 0℃の乾燥ビリジン(5 ㎺)中の
ものが新たに蒸餾された塩化スルフル(0.386g)
で処理され反応が 5 時間保たれる。その後追加の
塩化スルフル(0.667g)及びビリジン(5 ㎺)
が加えられ反応が 12 時間減圧温度で続けられる。
生じる暗い色の溶液は塩化メチレンで希釈され、
氷浴希塩酸で洗われ、重炭酸ナトリウムで洗われ、

(p-フルオロフェノキシ)-ブタニル: 4-(p-クロロフェノキシ)-ブタニル: 4-メチル-4-フェノキシブタニル: 4-メチル-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-ブタニル: 4-メチル-4-(4-フルオロフェノキシ)-ブタニル: 4-メチル-4-(4-クロロフェノキシ)-ブタニル: 4-メチル-4-(p-トリフルオロメチルフェノキシ)-ブタニル: 4-メチル-4-(p-フルオロフェノキシ)-ブタニル: 4-メチル-4-(p-クロロフェノキシ)-ブタニル: 4,4-ジメチル-4-フェノキシブタニル: 4,4-ジメチル-4-(トリフルオロメチルフェノキシ)-ブタニル: 4,4-ジメチル-4-(4-フルオロフェノキシ)-ブタニル: 4,4-ジメチル-4-(4-クロロフェノキシ)-ブタニル: 4,4-ジメチル-4-(p-トリフルオロメチルフェノキシ)-ブタニル: 4,4-ジメチル-4-(p-フルオロフェノキシ)-ブタニル: 4,4-ジメチル-4-(p-クロロフェノキシ)-ブタニルなど。

実施例 5 3 α -ベンゾイロキシ-5 α -ヒドロキシ-2 β -(2-クロロ-3 α -ヒドロキシ-4,4-ジメチル-トランス-1-オクサニル)-1 α -シクロペンタン²酸¹ラクトン(式 XXII: L₁ 部分の R₃ 及び R₄ はメチル、M₂ 部分の R₅ 及び R₆ は水素、R₇ は p-ベンチル、R₁₀ はベンゾイロキシかつ Y₂ はトランス-CH=C(Cl)X はその (3S)-ヒドロキシエビマー

水素化ホウ素ナトリウム (0.92g) がゆつくりと水浴加熱された40mlのエチレングリコール中のジメチルエーテル・グライム (Olymo) 中の2.1gの無水塩化亜鉛の攪拌された懸濁液に加えられる。混合物は24時間室温で攪拌され、その後10℃に冷却される。12mlのグライム中の0.76gの3 α -ベンゾイロキシ-5 α -ヒドロキシ-2 β -(2-クロロ-3 α -ヒドロキシ-4,4-ジメチル-トランス-1-オクサニル)-1 α -シクロペンタン²酸¹ラクトン(実施例4に従つて

ここに記載された POP α 、POE、POP β 、POA 及び POB 類似体はシクロペンタン環の C-3 位置が上に述べた様に(実施例4) C-3 でベンゾイロキシ部分により置換されている式 XXII 化合物からつくられる。

同様にこれらの開示された 11-デオキシ POP α 、11-デオキシ-POE、及び 11-デオキシ-POP β 型化合物をつくるのに有用な中間体はこの用いられる出発物質が3置換ラクトン即ち 5 α -ヒドロキシ-2 β -カルボキシアリデヒド-1 α -シクロペンタン²酸¹ラクトンであるということを除いて実施例4中及び実施例4に就いて記載された様に製造されるものである。従つて実施例4の後に記載された種々の2 β -置換を有し本明細書中で製造された POP α 、POE-及び POP β 型化合物に対応する 11-デオキシ-POP α 、POE-又は POP β 型化合物を製造するための以下の実施例の手順の中の3 α -ベンゾイロキシ化合物類と同様な方法に従いて有用である5 α -ヒドロキシ-1 α -シクロペンタン²酸¹ラクトン類が製造される。

製造されたもの)の溶液が20分かけて加えられる、攪拌は24時間-20℃で続けられその後40mlの水が注意深く加えられる。反応混合物は室温に温められ酢酸エチルで希釈され、食塩水で2度洗われる。水層は酢酸エチルで抽出される。合わせた有機抽出物は酢酸ナトリウム上で乾燥され蒸発されて粗製生成物を主として12gのシリカゲル上でクロマトグラフにかけられヘキサン酢酸エチル(3:1)で希釈してエビマー的に純粋な遊離化合物が生成する。

3Rエビマーは紫外線吸収を λ_{max} が229.5nm(ϵ 13,550)に示し、質量分析スペクトルは吸収を337、336、335、217、216、215、214及び213に示す。NMR吸収はCDCl₃中で0.85、0.90、0.80~1.0、1.0~1.5、1.9~3.0、3.0~3.6、4.0、4.7~5.5、5.65、7.2~7.7、及び7.8~8.2 δ に観察される。

3SエビマーはCDCl₃中で0.86、0.90、0.8~1.0、1.0~1.5、2.1~3.0、3.0~3.8、4.0、7.1~7.7及び7.8~8.2 δ でNMR吸収を示す。

実施例5の手順に従うがここに用いられた3 α -ベンゾイロキシ-5 α -ヒドロキシ-2 β -(2-クロロ-3-オキソ-4,4-ジメチル-トランス-1-オクタニル)-1 α -シクロペンタン酢酸 γ -ラクトン出発物質の代わりに、種々の3 α -ベンゾイロキシ-5 α -ヒドロキシ-2 β -(2-クロロ-3-オキソ-トランス-1-アルケニル、トランス-1-シス-5-アルカジエニル、又は直接アルケニル若しくはアルカジエニル)-1 α -シクロペンタン酢酸 γ -ラクトンを用いて対応する3R又は3Sヒドロキシ生成物がつくられる。

実施例5の手順に従うがそこで使われた3 α -ベンゾイロキシ-5 α -ヒドロキシ-2 β -(2-クロロ-3-オキソ-4,4-ジメチル-トランス-1-オクタニル)-1 α -シクロペンタン酢酸 γ -ラクトンの代わりに実施例4の依に記載された5 α -ヒドロキシ-2 β -(2-クロロ-3-オキソ-トランス-1-アルケニル、トランス-1-シス-5-アルカジエニル、又は直接アルケ

ニル又はアルカジエニル)-1 α -シクロペンタン酢酸 γ -ラクトンを使つて対応する3R又は3Sヒドロキシ生成物がつくられる、例えば3R又は3S型のいずれかの型の2 β 側鎖が

2-クロロ-3-ヒドロキシ-トランス-1-ヘキセニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-トランス-1-ヘプテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-トランス-1-オクタニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-トランス-1-ノネニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-トランス-1-デセニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4-メチル-トランス-1-オクタニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4-フルオロ-トランス-1-オクタニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジフルオロ-トランス-1-オクタニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-5-フェニル-トランス-1-ペンテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-5-(p-フルオロフェニル)-トランス-1-ペンテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-5-(m-クロロフェニル)-トランス-1-ペンテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-5-(m-トリフルオロメチルフェニル)-トランス-1-ペンテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-5-フェニル-トランス-1-ペンテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-5-(p-フルオロフェニル)-トランス-1-ペンテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-5-(m-クロロフェニル)-トランス-1-ペンテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-5-(m-トリフルオロメチルフェニル)-トランス-1-ペンテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジフルオロ-5-フェニル-トランス-1-ペンテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジフルオロ-5-(p-フルオロフェニル)-トランス-1-ペンテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジフルオロ-5-(m-クロロフェニル)-トランス-1-ペンテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジフルオロ-5-(m-トリフルオロメチルフェニル)-トランス-1-ペンテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-トランス-1-ブテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4-(p-フルオロフェノキシ)-トランス-1-ブテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4-(m-クロロフェノキシ)-トランス-1-ブテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4-(m-トリフルオロメチルフェノキシ)-トランス-1-ブテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル
-4-フェノキシ-トランス-1-ブテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル
-4-(p-フルオロフェノキシ)-トランス-
1-ブテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル
-4-(m-クロロフェノキシ)-トランス-1-
ブテニル、

2-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル
-4-(m-トリフルオロメチルフェノキシ)-
トランス-1-ブテニル

などからなる上記3α-ベンゾイロキシ-5α-
ヒドロキシ-又は5α-ヒドロキシ-1α-シク
ロペンタン酢酸γラクトン類が得られる。

実施例6 3α-ベンゾイロキシ-5α-ヒド
ロキシ-2μ-[2-クロロ-(3R)
-3-メトキシ-4,4-ジメチル-
トランス-1-オクタニル]-1α-
シクロペンタン酢酸γラクトン
(式XXV: 14部分のR₂及びR₄はメチ

実施例7 3α-ベンゾイロキシ-5α-ヒド
ロキシ-2μ-[2-クロロ-(3R)
-3-ヒドロキシ-3-メチル-ト
ランス-1-オクタニル]-1α-
シクロペンタン酢酸γラクトン(M₆
がCH₃ OHであることの外実施例6
の式XXV)

図A参照。

890 ㎫の乾燥ベンゼン中の18 gの3α-ベンゾ
イロキシ-5α-ヒドロキシ-2μ-(2-クロ
ロ-3-オキシ-トランス-1-オクタニル)-
1α-シクロペンタン酢酸γラクトンの粉散が9℃
に真空雰囲気下で冷却される。トリメチルアルミ
ニウムのトルエン溶液(50 ㎫)が4分間かけて生
じる混合物に加えられ、この混合物はついで1.5
時間20〜25℃で攪拌され次に10℃に冷却される。
それから370 ㎫の過熱塩化アンモニウムがゆつこ
りと反応混合物が過熱温度に保たれる様な速度で
加えられる。0.5時間後反応混合物は酢酸エチル
及び水で希釈され濾過されフィルターケーキは酢

ル、M₆はH⁺ OCH₃、R₂はローベンチ
ル、R₄はベンゾイロキシでYはト
ランス-CH=C(Cl)-) 又はその(3S)
エビマー

図A参照。

実施例5の(3R)又は(3S)反応生成物(3.6g)
50 ㎫の次化メチル及び150 ㎫のベンゼン中の酸化
鉄(4.0 g)の混合物が攪拌され煮沸下で18時間
加熱される。生じる混合物は次いで冷却され濾過
され、濾液は濃縮される。生じる濃縮物はシリカ
ゲルクロマトグラフィーにかけられ薄層クロマト
グラフィーで純粋な酸化化合物を含むと示されるフ
ラクシロンは含むとされてそれぞれ3R又は3Sエ
ビマーを生成する。

3Rエビマーに対してNMR吸収は3.21、3.8〜
4.2、4.9〜5.6、7.25〜7.7及び7.9〜8.2δに観
察される。

実施例6の手順に従うが、その場合のラクトン
出発物質のかわりに実施例5の後に記載された種
々の3-ヒドロキシラクトン類を用いて、対応す
る3-メトキシ生成物がつくられる。

酢酸エチル-水溶液で洗われる。水層は酢酸エチル
で抽出され混合せられた有機抽出物は食塩水で洗
われ、硫酸マグネシウムで乾燥され蒸発されて粗
多生成物を生じ、これは10%酢酸エチルとスケリ
ソルブB中に詰められた15gのシリカゲル上でク
ロマトグラフにかけられる。スケリソルブB中の
10ないし10%酢酸エチル(18と)及びスケリソル
ブB中の20%酢酸エチル(8と)で溶解すると純
粋な酸化化合物又は純粋な(3R)-エビマーが生
じる。

クロマトグラフによる上配分離を経てトリメ
チルアルミニウムアルキル化で得られた(3RB)
-エビマー混合物が高収率でプロスタグランジン
型生成物として分離される。

実施例7の手順に従うが、そこで2-クロロ
-3-オキシラクトン出発物質の代わりに実施例
4の後に記載された種々のラクトンを用いて実施
例5の各2-クロロ-3-ヒドロキシ生成物に對
比する2-クロロ-3-ヒドロキシ-3-メチル
生成物が得られる。

実施例 8 3 α , 5 α -ジヒドロキシ-2 β -
 (2-クロロ-(3R)-3-ヒドロ
 キシ-4,4-ジメチル-トランス-
 1-オクタニル)-1 α -シクロペ
 ンタンアセトアルデヒド γ -ラクト-
 ール、ビス-テトラヒドロピラニルエ
 ーテル(式XXII: L₁部分のR₃及びR₄
 がメチル、Meは H 、OTHP、R₇はロー
 ブチル、R₁₀はナトラヒドロピラン
 -2-イロキシ、かつY₃はトランス
 -CH=C(Cl)-)及びその(38)-エビ
 マー

図A参照。

A. 20mlのメタノール中の100mgの実施例5の反
 応生成物の溶液が試薬で希釈される。その溶液は
 カリウム(20mg)が加えられ生じる混合物は塩酸
 溶液で薄層クロマトグラフ分析が加減成分分解が完
 了したことを示すまで検伴される(約12時間)。
 生成物は水で希釈され希釈液で中和される。生
 じる混合物は灰いで乾燥され減圧で蒸発される。

生成物はシリカゲルを用いてクロマトグラフに
 か行られヘキサノ酸エチル(3:2)で洗脱す
 る。それによつて40mgの純アシル化されたラクト
 ンがつくられる。NMR吸収は0.92、0.95、1.1~
 1.6、2.0~3.3、4.02、4.8~5.2、5.57、及び
 5.66 δ に観察される。

B. 20mlの塩化メチレン(1.2mlのジヒドロピラ
 ン及び1.2mgの塩化メチレン中のピリジンの飽和
 溶液を含む。)中の0.39gの上記A部分の反応生
 成物の溶液が1時間塩酸溶液に放置される。追加
 のジヒドロピラン(1.2ml)が加えられ反応は36
 時間続けられる。反応混合物は灰に水洗され塩酸
 基ナトリウム水溶液で洗われ、乾燥され、蒸発さ
 れ、上記A部分のフクトン反応生成物に対応する
 油(0.371g)ビス-テトラヒドロピラニルラク
 トンを生成する。NMR吸収は0.6~1.05、1.05~
 1.4、1.4~1.9、1.9~3.0、3.0~4.3、4.0、
 4.3~5.2、及び5.48 δ に観察される。

C. 10mlのトルエン中の上記B部分の反応生成物
 (0.39g)の溶液が-70℃に希釈されその後10ml

のトルエン(10ml)中の10mg水素化ジイソブチル
 アルミニウム(1.64mmol)がゆつくりと加えら
 れる。灰いで反応混合物は-70℃で、薄層クロマ
 トグラフ分析が還元元結(約10分)を示すまで検
 伴される。その溶液は希釈液が除かれ9mlのナトラヒ
 ドロフランと水の混合物(3:1)がゆつくり加
 えられる。反応混合物は検伴され室温にまで置ま
 るままにされついでセルロース床を過して濾過さ
 れる。フィルターケーキはベンゼンですすがれ、
 付着した有機物混合物は乾燥され蒸発されて0.40g
 のアシル化甘油を生成する。NMR吸収は0.7~1.05、
 1.05~1.35、1.35~1.9、1.9~2.8、2.8~4.2、
 4.00及び5.60 δ に観察される。

実施例8の半量に依り実施例5、6及び7中及
 びその後に記された3 α -ベンゾイロキシ-5-
 ヒドロキシ又は5-ヒドロキシラクトン類が対応
 する γ -ラクトールに置換される。

実施例8の半量に依り、(38)出発物質から夫
 夫次のものがつくられる。

(1) 3 α , 5 α -ジヒドロキシ-2 β -(2-ク

ロロ-(38)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル
 -トランス-1-オクタニル)-1 α -シクロペ
 ンタン酢酸 γ -ラクトン。NMR吸収は0.92、1.1~
 1.7、1.8~3.2、3.2~3.5、4.0、4.8~5.2 及び
 5.66 δ に観察される。質量分析スペクトルは312、
 233、232、231、216 及び215 δ にピークを示す。

(2) 3 α , 5 α -ジヒドロキシ-2 β -(2-ク
 ロロ-(38)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル
 -トランス-1-オクタニル)-1 α -シクロペ
 ンタン酢酸 γ -ラクトン、ビス-ナトラヒドロピ
 ラニルエーテル。NMR吸収は0.6~1.05、1.05~
 1.4、1.4~2.0、2.0~3.0、3.0~4.4、4.00、4.4
 ~5.9、及び5.48 δ に観察される。

(3) 3 α , 5 α -ジヒドロキシ-2 β -(2-ク
 ロロ-(38)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル
 -トランス-1-オクタニル)-1 α -シクロペ
 ンタンアセトアルデヒド γ -ラクトール、ビス-ナ
 トラヒドロピラニルエーテル。NMR吸収は0.6~
 1.1、1.35~1.85、1.85~3.0、3.2~4.3、4.00、
 4.3~5.1 及び5.58 δ に観察される。

更に実施例8に従いしかし実施例5の使及び実施例7中及びその後に記載された R_1 が水素であるところの種々のラクトン類を使つて、対応する5 α -ヒドロキシ-1 α -シクロペンタンアセトアルデヒドアラクトール、ビス-テトラヒドロピラニルエーテル類がつくられる。更に実施例8A部分及びB部分の手續に従うが、出発物質として実施例5の後に記載された R_1 が水素であるところの種々のラクトン類を使つて、対応する5 α -ヒドロキシ-1 α -シクロペンタンアセトアルデヒドアラクトール類がつくられる。

更に、実施例8の手續に従うが、出発物質として実施例5の使及び実施例7の中とその後に記載された R_1 がベンゾイロキシであるところの種々のラクトール類を使つて、対応する3 α ,5 α -ジヒドロキシ-1 α -シクロペンタンアセトアルデヒドアラクトール、ビス-テトラヒドロピラニルエーテル類がつくられる。或は実施例8の手續に従うが、出発物質として実施例6中とその後に記載された R_1 がベンゾイロキシであるところの種々の

ラクトン類を使つて対応する3 α ,5 α -ジヒドロキシ-1 α -シクロペンタンアセトアルデヒドアラクトール、ビス-テトラヒドロピラニルエーテル類がつくられる。

実施例9 3-オキサ-14-クロロ-PQP₁₀, 11,15-ビス-(テトラヒドロピラニルエーテル)、メチルエステル(式XXXV: g が1で L_1 部分の R_2 及び R_3 が水素、 M_1 は H 、 $OTHP$ 、 R_7 は h -ブチル、 R_{10} はテトラヒドロピラニロキシかつ Y_2 はトランス- $CH=(C_1)-$)又はその15-エピマー

図8を参照。

A. 3 α ,5 α -ジヒドロキシ-2 β -(2-クロロ-(38)-3-ヒドロキシ-トランス-1-オクテニル)-1 α -シクロペンタンアセトアルデヒドアラクトール、ビス-テトラヒドロピラニルエーテル(10.0 g)が150 ml の無水エタノール(3滴の酢酸を含む。)中に溶解される。この溶液にカルベトキシメチレン-トリフェニルボスホ

ラン(10 g)が加えられ混合物は攪拌器で72時間かくはんされる。主たる混合物は減圧下で約35 mm の真空に濃縮され、水と混合され希重炭酸ナトリウム溶液と混合されて酢酸エチルと振とうされる。有機層は実塩水で洗われ、硫酸マグネシウム上で乾燥され濃縮されて残留物を主とする。残留物はジエチルエーテル100 ml でスラリー化されてろ過される。ろ液は濃縮されて残留物になりこれはシリカゲルクロマトグラフィーにかけられスクリスルーフ中の20ないし40パーセント酢酸エチルで溶解される。2,3,4-トリノル-14-クロロ-PQP₁₀、エチルエステル、ビス(テトラヒドロピラニル)エーテルが得られた。

B. 上記Aの段階の反応生成物が30 ml の酢酸エチル中の5 ml の濃縮のパラジウム酸(0.3 g)と混合され大気圧で水素が加えられる。およそ当量の水素が消費された時酸はろ去されろ液は減圧下で濃縮され2,3,4-トリノル-14-クロロ-PQP₁₀、エチルエステル、ビス(テトラヒドロピラニル)エーテルが生成する。

C. 30 ml のジエチルエーテル中の上記B段階の反応生成物(1.1 g)が攪拌されながら60 ml のジエチルエーテル中の水酸化アルミニウムリチウム(0.3 g)の混合物に加えられる。添加は10分かけて続けられる。混合物は急速で2時間加熱されついで冷却されて0.35 ml の水が逐次加えられて処理される。その後0.35 ml の15%水酸化ナトリウム水溶液が加えられその後1 ml の水が加えられる。混合物はろ過で除かれろ液は減圧で濃縮され2-ケカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-2,3,4-トリノル-14-クロロ-PQP₁₀、ビス-テトラヒドロピラニルエーテルを生成する。

D. 15 ml のジメチルスルホキサイド及び5 ml のテトラヒドロフランと共に上記Cの反応生成物(1.7 g)が攪拌及び冷却されながら2.25 ml のヘキサン中1.0 ml の h -ブチルリチウムで処理される。5分後、5 ml のジメチルホルムアミドが加えられる、主たる溶液は攪拌され0 $^{\circ}C$ に冷却される。その後リチウムクロロアセテート(0.7 g)が加えられる。混合物は0 $^{\circ}C$ において2時間攪拌

されまた約20℃で2時間攪拌される。その後生じる溶液は200 mlの水で希釈され50 mlの水中の3 mlの濃硫酸溶液で酸性にされすぐにジクロロメタンで抽出される。有機層は冷水及び食塩水で洗われ乾燥マグネシウム上で乾燥される。それによつて3-オキサ-14-クロロ-POF₁₀α、11,15-ビス-ナトラヒドロピラニルエーテルがえられる。

B. 上記溶液に過剰のエーテル性ジアゾメタンが加えられ収分後過剰の試薬は酢酸でこわされる。残存物は濃硫酸ナトリウム溶液及び食塩水の混合物で洗われその後食塩水で洗われる。生じる溶液は乾燥され減圧濃縮される。そのようにして得られた残存物は酢酸エーテルとスケリソルブBで溶解するとこのシリカゲルクロマトグラフィーにかけられ炭酸の化合物を生成する。

実施例9の手順に従うが、(3R)出発物質を用いて対応する10-エビ生成物がえられる。

実施例9の手順に従うが実施例8の後に記された種々のラクトール類を用いて対応する生成物がえられる。シクロプロパン環のC-3位置が置換

されていない(R₁₀が水素)実施例8の後に記されたラクトール類についてC₁₁位置がエーテル化されていない対応する11-デオキシ生成物がえられる。実施例8の後に記された3-メトキシラクトン類が用いられる時C₁位置がメトキシ置換された対応する14-クロロ-プロスタグランジン型化合物がえられる。

実施例9の手順に従うがエーテル化段階(B部分)を省いて遊離酸型の上記化合物がえられる。

実施例9の手順に従うが実施例9D部分のリチウムクロロアセテートをリチウムクロロプロピオネート又はリチウムクロロブチレートに替えて8か2又は3の対応する3-オキサ-14-クロロ-POF₁₀α型化合物がえられる。更に実施例8の後に記された種々のラクトールを用いて上記クロロアルカンエートがリチウムクロロアセテートに置換されている時8か2又は3である対応する3-オキサ-14-クロロ-POF₁₀α型化合物がえられる。

実施例10 5-オキサ-14-クロロ-POF₁₀α

メチルエステル、11,15-ビス-(テトラヒドロピラニル)エーテル(式XLB: gは1、L₁部分のR₈及びR₉は水素R₁₀はH⁺OTHP、R₁はメチル、R₂はローブナル、R₁₀はナトラヒドロピラニルオキシ、かつY₈はトランス-CH=C(C₁)-)又はその15エビマー

図Cを参照。

A. 実施例9のラクトール出発物質(6.3g)と30 mlの50%エタノールの混合物が攪拌されながら0℃で10 mlの水中の水素化ホウ素ナトリウム溶液で処理される。(1分間かけて加えられる。)生じる混合物は0℃で10分攪拌され次いで10 mlの水250 mlの酢酸エーテル、及び150 mlの塩水と混ぜられる。有機層は塩水で洗われ乾燥及び減圧濃縮され2-アカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-2,3,4,5,6-ペンタノール-14-クロロ-POF₁₀α、11,15-ビス-ナトラヒドロピラニルエーテルを生じる。

B. 30 mlのテトラヒドロフラン中の第三ブトキシ

カリウム(1.77g)の溶液が0℃で攪拌されながら、30 mlのテトラヒドロフラン中のA部分の反応生成物(5.8g)の溶液と混合される。生じる混合物は0℃で5分間攪拌されその後5 mlのトリメチルオルベン-4-プロモブチレートが加えられる。攪拌が0℃で2時間続けられ約25℃で16時間続けられる。この混合物に30 mlのジメチルホルムアミド及び0.5 gの第三ブトキシカリウムが加えられる。生じる混合物は次いで20時間攪拌される。溶液のいくらかはついて減圧下除去され残存物は水及びジエチルエーテルとジクロロメタン(3:1)とで混ぜられる。有機層は水と塩水で洗われ乾燥され濃縮される。オルソエステルを含む残存物は6 mlのメタノールに0℃で溶解され、2滴の濃硫酸を含む15 mlの冷水で処理される。生じる混合物は0℃で5分間攪拌され、200 mlのジエチルエーテル、50 mlのジクロロメタン及び200 mlの塩水と混ぜられる。有機層は次いで塩水で洗われ、乾燥され、減圧濃縮される。残存物はシリカゲルクロマトグラフィーにかけられ炭酸化合物を生成

する。

C. トリメチルオルソ-4-ブチレートが次の様にしてつくられる。エス.エム. マグエルディアン (S.M. McBidian) 等の Journal of American Chemical Society 64, 1825 (1942) を参照。4-プロモブチロニトリル (74g)、21ml のメタノール及び 150 ml のジエチルエーテルが 0℃ で攪拌されながら臭化水素 (40g) で処理される。混合物は追加の 4 時間 0℃ で攪拌され 100 ml のヘキサンが加えられる。沈んだイミノエステルハイドロフロマイドは液体から分別され 400 ml のヘキサン中ジエチルエーテル (1:1) で洗われる。イミノエステル塩は 250 ml のジエチルエーテル中で 150 ml のメタノール及び 50 ml のメチルオルトホルムで攪拌されながら約 25℃ で 24 時間処理される。生じる混合物は約 10℃ に冷却され有機溶媒はそれにより生じる臭化アンモニウムから分離される。ジエチルエーテル (100 ml) が次に加えられる。生じる溶液は次いで迅速にかつ早く炭酸カリウム (20g) 及び 300 ml の塩水から脚歩される。

氷浴溶液で洗われる。有機層は塩水で洗われ、3 滴のピリジンで処理され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥される。溶液は次に減圧蒸餾され、150 ml のベンゼンで希釈され、再度蒸餾される。残留物は次いで蒸餾され、表題のオルソ-4-プロモブチレートを生成する。

実施例 10 C 部分の手順に従うが 5-プロモペンタノニトリル又は 6-プロモヘキサノニトリルを用いてトリメチルオルソ-5-プロモペンタノエート又はトリメチルオルソ-6-プロモヘキサノエートが得られる。

実施例 10 の手順に従うが対応する (3R) ラクトンを用いて対応する 15-エビ-POF_{1α}-型生成物が得られる。

実施例 10 の手順に従うが、実施例 8 の後に記載された種々のラクトールの任意のものを用いて対応する 5-オキサ-14-クロロ-POF_{1α} 型生成物がつくられる。シクロペンタン環の C-3 位置が置換されていない (R₁₈ が水素) ラクトールについて、対応するつくられた 11-デオキシ-POF_{1α}-

型生成物は C-11 位置ではエーテル化されていない。詳細の C-3 位置がメトキシ基を含む実施例 8 の後に記載されたラクトールについて、対応する 3-オキサ-14-クロロ-13-POF_{1α}-型生成物は C-13 位置にテトラヒドロピラニルエーテルを含まない。

更に、実施例 10 の手順に従うが、トリメチルオルソ-5-プロモペンタノエート又はトリメチルオルソ-6-プロモヘキサノエートを用いて対応する R が 3 又は 4 である 5-オキサ-14-クロロ-POF_{1α}-型生成物がつくられる。同様にして、実施例 8 の後に記載された種々のラクトール類を用いて対応する 2α-ホモ又は 2α, 2β-ジホモ生成物が得られる。

実施例 11 4-オキサ-14-クロロ-POF_{1α} 11,15-ビス(テトラヒドロピラニル)エーテル (式 LVII: R は 1, L₁ 部分の R₆ 及び R₁₈ は水素、M₆ は H⁺OH、R₁ は水素、R₂ はローブナル、R₁₈ はテトラヒドロピラニロキシがつ Y₂ はトラ

ンス-CH=C(Cl)-)

図 10 を参照。

A. 150 ml のテトラヒドロフラン中のメトキシメタルトリフェニルホスホニウムクロライド (32.4g) の懸濁液が -15℃ に冷却される。懸濁液に 45 ml のテトラヒドロフラン中のヘキサン (1.6 モル) 中の 69.4 ml の n-ブチルリチウムが加えられる。30 分後に 50 ml のテトラヒドロフラン中の 3α, 5α-ジヒドロキシ-2g-[2-クロロ-(3β)-3-ヒドロキシ-トランス-1-オクタン-1-yl]-シクロペンタンアセトアルデヒドアラクトールビス-(テトラヒドロピラニル)エーテル (10g) の溶液が加えられた。混合物は 25℃ にあたためながら 1.5 時間攪拌される。生じる溶液はその溶液比蒸餾される。残留物はシクロペンタンと水と間で分配され、有機層は乾燥、濃縮される。この乾燥濃縮物はシリカゲル上でクロマトグラフにかけられシクロヘキサン酢酸エーテル (2:1) で希釈される。薄層クロマトグラフで純粋な式 LVII 生成物を示すことが示されるフラクションが含む。

される。

B. 20 ml のテトラヒドロフラン中の上記 A の反応生成物が 20 ml の 6N 酢酸水で約 57℃ で 2.5 時間加水分解される。生じる低分子量は減圧蒸留される、トルエンか炭酸塩に加入され、再度蒸気は蒸留される。最後に炭酸塩はシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけられクロロホルムとメタノール (6:1) で分離される。炭酸塩化合物は薄層クロマトグラフィーで純粋生成物を示すと示されるフラクションを合わせ、濃縮することにより得られる。それにより、対応する式 LVII のラクトールが得られる。

C. 酸化剤が水 (3 ml) 中の硝酸銀 (1.14g) を 2 規定の水酸化ナトリウム溶液 (8.8 ml) に滴下して加えることによりつくられる。沈殿が形成される。テトラヒドロフラン (4 ml) 中の上記 B 部分のラクトール (1g) が氷水浴中で沈殿に加入される。反応完了の時氷浴が除かれ反応混合物が室温に放置されるままにされる。薄層クロマトグラフィー (クロロホルムとメタノール) (9:1)

で示されるなどで反応が完了する時不純物は除去される。生成物はジエチルエーテルで抽出される。水性層は氷浴で中和され 10 重炭酸カリウムを以て pH 2 以下に酸性にされる。この水性混合物は次いでジエチルエーテルで抽出される。エーテル性抽出物は合わせられ塩水で洗われ硫酸マグネシウム上で乾燥され、再び減圧蒸留され式 LVII ラクトンを生成する。

D. 上記 C でつくられた式 LVII ラクトンが次にそのビス-テトラヒドロピラニルエーテルの誘体に実施例 8 B 部分に記された手順で変換される。

E. 上記 D でつくられた式 LVII 化合物が実施例 8 C 部分で記された手順により対応するラクトールビス-テトラヒドロピラニルエーテルに還元される。

F. 上記 E でつくられた式 LVII ラクトールが実施例 10 A 部分に記された手順で対応する式 LVIII アールコールに変換される。

G. 式 LVII 化合物が式 LVII 化合物から実施例 10 B 部分の手順に従い、しかしトリメチルオルソ-4-ブ

ロモブチレートのかわりにトリメチルオルソ-3-ブロモプロピオネートにかきかえて、第一級アルコール部分をエーテル化してつくられる。

実施例 11 の手順に従うが、(38) 出発物質の代り対応する (38) 出発物質を使つて対応する 15-エビ-PQP₁₀ 型生成物がつくられる。

実施例 11 の手順に従うが、G 段階においてトリメチルオルソ-3-ブロモプロピオネートのかわりにトリメチルオルソ-4-ブロモブチレート又はオ-ト-5-ブロモペンタノエートを用いて対応する G が 2 X は 3 である式 LVII 化合物が得られる。

実施例 11 の手順に従うが、式 LVII ラクトールのかわりに実施例 8 の後に記された種々の式 XXII ラクトール族を用いて対応する 4-オキサー-14-クロロ-PQP₁₀ 型生成物が得られる。最後に上記オルソ-ω-アルカノエートを用いて対応する 2a-ホモ又は 2a、2b-ジホモ化合物がつくられる。

実施例 12 シス-4,5-ジテヒドロ-14-クロロ-PQP₁₀、11,15-ビス-(テトラヒドロピラニル)エーテル (式 LVII: G

は 1、L₁ 部分の R₃、R₄ は水素、M₆ は H⁺OH、R₁ は水素、R₇ はローブチル、R₁₀ はテトラヒドロピラニロキシかつ Y₂ はトランス-CB=C(C1)-) 及びその 15-エビマー

図 D 参照。

A. 実施例 11 の A、B、C、D 及び E 部分の手順に従つて L₁、M₆、R₇、R₁₀ 及び Y₂ が炭酸化合物に定数された通りである式 LVII ラクトールがつくられる。

B. ベンゼン中の 4-ブロモ酢酸及びトリフェニルホスフィンを遊走させながら 16 時間加熱してその後精製してつくられた 3-カルボキシプロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド 106g が水素化ナトリウム (2.08g 57%) 及び 30 ml のジメチルスルホキシドからつくられたソダイオメチルスルフィニルカルバニドに加入される。生じるウィッテツヒ試薬は上記 A 部分の式 LVII ラクトール及び 20 ml ジメチルスルホキシドといつしよにされる。混合物は一夜攪拌され、約 200 ml のベンゼンで希釈され、硫酸水素カリウム溶液で洗われる。二つ

の下層はジクロロメタンで洗われ、有機層は合わせられ塩水で洗われ乾燥剤を通過される。乾燥物は乾燥シリカゲル上でクロマトグラフィーにかけられ酢酸エチルとヘキサン異性体(3:1)で洗脱される。毎層クロマトグラフィーで所望化合物含有が示されるフラクションは合わせられて純粋生成物を生ずる。

実施例12に従うが、(38)出発物質かわりに、対応する(3R)出発物質を用いて対応する15-エビ-14-クロロ-PQP α -型化合物が得られる。

実施例12に従うが、3-カルボキシプロピルトリフエニルホスホニウムブロマイドの代わりに4-カルボキシブチルトリフエニルホスホニウムブロマイド又は5-カルボキシペンチルトリフエニルホスホニウムブロマイドを用いて対応する8が2又は3の式LIX化合物が得られる。

更に、実施例12の手順に従うが、式LI出発物質の代わりに実施例8の後に書かれた種々の式XXIIラクトール類を用いて対応するシス-4,5-ジテヒドロ-14-クロロ-PQP α -又は11-デオキシ

-PQP α -型生成物がつくられる。

実施例13 14-クロロ-16,16-ジメチル-PQP α -メチルエステル、11,15-ビス-テトラヒドロピラニルエーテル(式LIII: 8が1、L1部分のR₂及びR₄がメチル、M₂がH、OTHP、R₁がメチル、R₂が水素、R₇がローブチル、R₁₀がテトラヒドロピラニロキシかつY₂がトランス-CH=C(Cl)-)又はその15-エビマー図8を参照。

20mlのジメチルスルホキシド中の水酸化ナトリウム(0.40g 塩酸中57%)が1.82gの4-カルボキシブチルトリフエニルホスホニウムブロマイドに加えられ、反応混合物は攪拌しながら20℃に充分保温される。10mlのトルエン中の実施例8(0.39g)の表題化合物の溶液が加えられる。反応混合物は室温で2時間攪拌されてベンゼンで希釈される。無水硫酸カリウム(30gの水中2.7g)がゆつくり加えられ、反応温度は10℃又はそれ以下に保たれる。水層は50mlのベンゼンで抽出され、有

機抽出物は50mlの水、50mlの塩水により引き続いて洗われそのあと合わせられ乾燥され蒸発される。蒸発により、半結晶性固体が生成しこれは100gの乾燥シリカゲル上でクロマトグラフィーにかけられ20%酢酸エチルとヘキサンで洗脱される。これにより0.241gの表題化合物の純粋遊離酸が得られる。NMR吸収は0.65~1.1、1.1~1.4、

1.4~1.8、1.8~2.6、2.8~4.4、4.05、4.4~4.8、5.2~5.75、及び6.0~6.9gに観察される。

4. 上記Aの反応生成物と15mlのジエチルエーテルの溶液が化学置換的過剰で用いられたジアゾメタンでエステル化される。粗メチルエステルは2%アセトン塩化メチレン中に詰められた100gのシリカゲル上でクロマトグラフにかけられる。塩化メチレン中の2~12%アセトンでの洗脱は表題化合物を生成する。

実施例13の手順に従うが、(3R)ラクトールを用いて対応する15-エビ-14-クロロ-PQP α -メチルエステル、11,15-ビス-テトラヒドロピラニルエーテルが得られた、NMR吸収は0.7~1.1、

1.1~1.4、1.4~1.8、1.8~2.55、3.15~4.2、3.66、4.05、4.5~4.8、5.2~5.8及び5.6gに観察される。

実施例13の手順に従うが、4-カルボキシブチルトリフエニルホスホニウムブロマイドのかわりに5-カルボキシペンチルトリフエニルホスホニウムブロマイド又は6-カルボキシヘキシルトリフエニルホスホニウムブロマイドを用いて対応する2 α -ホモ又は2 β -ジホモ-14-クロロ-PQP α -型化合物又はその15-エビマーが得られる。

更に実施例13に従うが、4-カルボキシブチルトリフエニルホスホニウムブロマイドのかわりに、4,4-ジフルオロ-4-カルボキシブチルトリフエニルホスホニウムブロマイドを用いて対応する2,2-ジフルオロ-14-クロロ-PQP α -型テトラヒドロピラニルエーテル又はその15-エビマーが得られる。

更に実施例13の手順に従うが、その式LXIラクトール出発物質の代わりに実施例8の後に記さ

れた種々のラクトール類の一つを使いまた上記ウィッテグ (Wittig) 試薬の任意のものによつて仕造的に対応する14-クロロ又は11-デオキシ-14-クロロ-PGF_{2α}-型生成物がつくられる。

実施例14 15-メチル-14-クロロ-PGF_{2α}-メチルエステル (式 LXXVI: L₁部分の R₃及び R₄は水素、M₁は CH_3OH 、M₁₀は HOH 、R₁はメチル、R₇はロ-ブテル、R₈はヒドロキシ、Y₂はトランス- $\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})$ -かつ Z₂はシス- $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ -) 又はその15-エビマー

A. 150 mlのメタノール中の5.7 gの実施例7の反応生成物、3-α-ベンジイロキシ-5-α-ヒドロキシ-2-β-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-メチル-シス-1-オクタニル]-1-α-シクロペンタン酢酸アクトンの溶液が実施例8 A部分の手順に従つて脱アシル化され3-α, 5-α-ジヒドロキシ-2-β-[(2-クロロ-(3S)-3-ヒドロキシ-3-メチル-トランス-1-オクタニル]

トリフエニルホスホニウムフロマイドと合わせられ遊離遊離形の遊離化合物を生成する。

上記 C 部分の反応生成物は上記の手順に従つてジアゾメタンでエステル化され遊離化合物を生成する。

上記実施例8ないし10の手順に従つて、しかし脱アシル化された(3R)-ラクトンをを用いて15-エビ-15-メチル-14-クロロ-PGF_{2α}-メチルエステルが得られる。

上記遊離化合物又はその15-エビマーの溶液は図1の手順に従つて仕造的に遊離される。

従つて実施例7に対応する3(RS)-3-メチル-フクトンかそれでのクロマトグラフィーの分離法を多くことによつてつくられる。その後実施例8の手順によつて対応する3(RS)-3-メチルラクトールがつくられる。その次に実施例13の手順に従つて15(RS)-15-メチル-14-クロロ-PGF_{2α}-ビス-ナトラヒドロピラニルエーテルメチルエステルがそのようにしてつくられた遊離物のメチルエステル化によりつくられる。ナト

-1-α-シクロペンタン酢酸アクトンが生成する。

対応する(3R)出発物質の試料が同様に脱アシル化され対応する(3R)生成物を生じる。

B. 150 mlのナトラヒドロフラン中の3.65 gのA部分の反応生成物の溶液が-60℃に冷やされる。水酸化ジイソブチルアルミニウム及びトルエン(85 ml)が23分間かけて-70℃の温度で加えられる。反応混合物は更に24分攪拌される。その後100 mlの飽和塩化アンモニウム水溶液が-60℃の温度でゆつくり加えられる。生じる混合物は攪拌され遊離に遊離するままにされ沈んでとしてセラチン保護を生成する。この混合物は次いで70 mlの水と150 mlの酢酸エテルで希釈され十分に混合されろ過される。フィルターケーキは水と酢酸エテルで洗われる。水は酢酸エテルで洗われ、洗われた有機抽出物は塩水で洗われ、酢酸ナトリウム上で乾燥され蒸発してラクトール出発物質に対応するラクトールを生成する。

C. 実施例13の手順に従い、ジメチルスルホキシド中の水酸化ナトリウムが4-カルボキシブチ

ラヒドロピラニルエーテル部分はつきに加水分解されC-15エビマーはクロマトグラフィーの手法により分離される。

実施例14の手順に従い若くは上に説明された任意の手順に従い、実施例8の後に記された対応するラクトールから15-エビ-15-メチル又は15-メチルPGF_{2α}-型化合物がつくられる。


次に実施例9、10、11、12、又は13に記された化合物を用いて対応する3-オキサ、4-オキサ、5-オキサ、又はシス-4,5-ジヒドロ-15-メチル又は15-エビ-15-メチル-14-クロロ-PGF_{2α}-型生成物がつくられる。

実施例15 15-メチル-14-クロロ-PGF_{2α} (式 LXXVI: L₁部分の R₃及び R₄は水素、M₁は CH_3OH 、M₁₀は HOH 、R₁は水素、R₇はロ-ブテル、R₈はヒドロキシ、Y₂はトランス- $\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})$ 、Z₂は- $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ -) 又はその15-エビマー

20 mlのメタノール中の2.0 gの実施例14の反応

M_2 は $H-\text{OH}$ 、 R_1 はメチル、 R_7 は
 ｎ-ブチル、 R_8 はヒドロキシ、 Y は
 トランス- $-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ かつ Z はシス
 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ 又はその 15-エビ
 テー

14 - クロロ - 10, 16 - ジメチル - PQF $\alpha\alpha$ - ビス -
アトラヒドロビラニルエーテル (0.241 g) が 20
ml のナトラヒドロフラン、水、及び酢酸 (1:3:6)
と 40℃ で 4 時間反応させられる。しかる後生じる
混合物は 60 ml の水で希釈され凍結乾燥される。酢
酸物は次にジアゾメタンでエステル化されエー
テル性酢酸で終止されその後直反酸ナトリウムと塩
水で洗われ、乾燥され蒸発されて残留物にされる。
クロマトグラフ (塩化メチレン及びアセトン 3:1
で希釈) にかけられた残留物は 0.056 g の純生成
物を生じる。NMR 吸収は 0.44、0.98、1.1~1.42、
1.42~2.6、2.7~3.4、3.7、3.8~4.5、4.04、
5.25~5.8、及び 5.65 δ に觀察される、質量スペ
クトルは 395、340、331、296 及び 281 にピーク

14-クロロ-1b, 1b-ジメチル-PGF_{2α}
メチルエステル (式 LXXVI: L₁ 部分)
の R₃ 及び R₄ はメチル、M₂ は 、

実験例 17
 15 - メチル - 14 - クロロ - PGE₂ メチ
 ルエスナル (式 LXXXVI : L₁ 部分の R₆
 及び R₈ は又 M₁ 部分の R₆ は水素、M₁₀
 は $\begin{smallmatrix} O \\ | \end{smallmatrix}$ 、R₁ 及び R₉ はメチル、R₇ はロー
 ブチル、R₅ はヒドロキシ、Y₂ はトラ
 シス -CH=C(Cl)、かつ Z₂ はシス
 -CH=CH-(CH₂)₃-) 又はその 15 - エピ
 マー

-427-

アセトン中に詰められた20gのシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけられる。塩化メチレン中の5ないし40多アセトンによる溶融は単生成物を生ずる。

上の手順に従うか15-エビマー出発物質を用いて対応する15-エビマーがつくられる。

実施例17の手順に従うが実施例9、10、11、12、及び13中とその他の中でつくられた種々の15-メチル-14-クロロ-PQF α 又は11-デオキシ-PQF α メチルエステル、11,15-ビス-テトラヒドロビラニルエーテル又は15-アトラヒドロビラニルエーテル類を用いて対応する15-メチル-14-クロロ-PQF α 又は11-デオキシ-14-クロロ-PQF α 型主生成物がつくられる。

実施例18 15-メチル-14-クロロ-PQF α 又はその15-エビマー

炭素化合物が実施例17の反応生成物のメチルエステル又はその15-エビマーの酵素的加水分解によつてつくられる。

酵素は次の様に調製される。

がつくられる。

実施例19 14-クロロ-PQF α 、メチルエステル、又はその15-エビマー

90%のアセトン及び0.75gのトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(1)クロライドを含むベンゼン60%中の4.8gの14-クロロ-PQF α メチルエステルの溶液が水素雰囲気下で連続減圧において1ないし3気圧で3.5時間反応とされる。その反応液は蒸発され残液物は塩化メチレン中に詰められた400gのシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけられ塩化メチレン中1乃至6多メタノールで溶融する。0.90gの不純主生成物が回収された。上記主生成物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製されてそれより純主生成物がつくられる。

上記手順に従い、しかし15-エビ-14-クロロ-PQF α メチルエステルを用いて対応する15-エビ-14-クロロ-PQF α メチルエステルがつくられた。

実施例20の手順に従うが与えられた出発物質の代わりに実施例13中とその他の中に記された仕様のPQF α

プレキサウラ ホモマラ (Plexaura homomalla)

{エスパー (Kasper)}、1792、ホルマ (Forma) 8 (1049)の新しく収穫されたコロニー片が最大寸法において3cmより小さい片に切り刻まれそれから約3容(20L)のアセトンでおおわれる。混合物は約20で1時間攪拌される。固体は濾過して分離され一容のアセトンで洗われ、蒸発され、残液に約20で粗酵素粉末として貯蔵される。エスアフォーセ加水分解は次の様に進行する。

50%の水の中の上記調製されたエステラーゼ抽出物の懸濁液が上に与えられた出発物質溶液と合わせて5容のメタノールが加えられ生じる混合物は約20で24時間攪拌される。50%のアセトンについて加えられ混合物は短かく攪拌されろ過されろ液は減圧で濃縮される。水溶性抽出物はくえん液でpH 3.5に酸性化されジクロロメタンで抽出される。与えられた抽出物は減圧濃縮され炭酸の酸を生じる。

実施例18の手順に従うが実施例17の後に記された仕様のメチルエステルを用いて対応する生成物

又は11-デオキシ-PQF α -型化合物を用いて対応するPQF α 又は11-デオキシ-PQF α -型生成物がつくられる。

実施例21 14-クロロ-PQF α メチルエステル又はその15-エビマー

この実施例の炭素化合物が実施例17 A部分の半量を使つて実施例19の化合物の酸化によりつくられる。

対応する15-エビマーを使つて15-エビ-14-クロロ-PQF α メチルエステルがつくられる。

実施例22の手順に従うが実施例19の後に記された仕様の11-デオキシ-PQF α -又はPQF α 型化合物を用いて対応する11-デオキシ-PQF α -又はPQF α -型化合物がつくられる。

使つて実施例14~22の手順に従つて仕様のC-15においてメチル又はメトキシで、C-10において1又は2メチル、又は1又は2フルオロ又はフェノキシで、又はC-17においてフェニル又は置換フェニル部分で仕様の位置に置換された種々の14-クロロ-PQF α -、2,2-ジフルオロ-PQF α -、

2a, 2b - ジホモ - $\text{POF}_{1\alpha\alpha}$ -, 3 - オキサ - $\text{POF}_{1\alpha}$ -, 5 - オキサ - $\text{POF}_{1\alpha}$ -, 4 - オキサ - $\text{POF}_{1\alpha}$ -, シス - 4,5 - ジテヒドロ - $\text{POF}_{1\alpha}$ -, $\text{POF}_{1\alpha}$ -, 2,2 - ジフルオロ - $\text{POF}_{1\alpha}$ -, 又は 2a, 2b - ジホモ - $\text{POF}_{1\alpha}$ - 置換化合物又は対応する POE - 型化合物がつくられた。

実施例21 14 - クロロ - 10,10 - ジメチル - $\text{POF}_{2\beta}$ - メチルエステル (式 LXXVI: L_1 部分の R_3 及び R_4 はメチル、 M_1 は $\text{H}-\text{OH}$ 、 R_1 はメチル、 R_7 は n - プロピル、 R_8 はヒドロキシ、 Y_2 はトランス - $\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ 、かつ Z_2 はシス - $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$)

図 D を参照。

15 量のメタノール中の 0.3 g の 14 - クロロ - 10,10 - ジメチル - POE_2 - メチルエステルの溶液が -15°C に冷却される。その後 15 量のボロハイドライドが加えられる。45 分後、水中 50 多量酢酸の 2 ml が加えられ、反応混合物は室温に保たれる。反応混合物はそのままにされついで抽出で蒸発される。残

- $\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ 、かつ Z_2 はシス - $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$)

図 F を参照。

14 - クロロ - 10,10 - ジメチル - POE_2 (300 mg)、4 量のナトラヒドロフラン及び 4 量の 0.5 規定塩酸の溶液が室温に 5 分放置される。塩水及びエーテル中のシクロヘキサン (1:3) が加えられ混合物は攪拌される。有機層は分離され乾燥され蒸発される。残物はジエチルエーテル中に溶解され、溶液は濃硫酸ナトリウム水溶液で抽出される。水層は希塩酸で酸性にされついでジクロロメタンで抽出される。この抽出物は乾燥及び蒸発されて置換化合物を生じる。

実施例22の手順に従い、しかし上記の任意の POE_2 - 又は POE_1 - 置換化合物を用いてそれぞれ対応する POA_2 - 又は POA_1 - 置換化合物がつくられる。

実施例23 14 - クロロ - 10,10 - ジメチル - POB_2 (式 LXXIX: L_1 部分の R_3 及び R_4 はメチル、 M_1 は $\text{H}-\text{OH}$ 、 R_1 は水素、 R_7 は n - プロピル、 Y_2 はトランス - $\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$)

化合物は酢酸エーテルと水で蒸とろされる。有機層は次いで濃硫酸ナトリウム水溶液、塩水で洗われそして乾燥及び蒸発されて粗生成物を生じる。酢酸エーテル中に詰められた 2 g のシリカゲルのカラムがシクロヘキサン中 70 ~ 100 多量酢酸エーテルで洗われる。粗生成物はそこで再度クロマトグラフにかかれ塩化メチレン中 0.5 ~ 3 多量メタノールで蒸発される。再度クロマトグラフにかけることで 9 g - エピマーが生じる。

対応する 15 - エピマー - 出発物質を用いて対応する 15 - エピマー - 生成物がつくられる。

実施例21の手順に従うが前出実施例中に記された種々の POE_2 -, 11 - デオキシ - POE_2 -, POE_1 - 又は 11 - デオキシ - POE_1 - 置換化合物を用いて対応する $\text{POF}_{2\beta}$ -, 11 - デオキシ - $\text{POF}_{2\beta}$ -, $\text{POF}_{1\beta}$ -, 又は 11 - デオキシ - $\text{POF}_{1\beta}$ - 置換化合物が得られる。

実施例22 14 - クロロ - 10,10 - ジメチル - POA_2 (式 LXXVI: L_1 部分の R_3 及び R_4 はメチル、 M_1 は $\text{H}-\text{OH}$ 、 R_1 は水素、 R_7 は n - プロピル、 Y_2 はトランス -

かつ Z_2 はシス - $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$)

図 F を参照。

14 - クロロ - 10,10 - ジメチル POE_2 (200 mg) 及び約 1 g の水酸化カリウムを含む 100 量の 50 多量水性メタノールの溶液が室温に 10 時間静置後抽出で保たれる。生じる溶液は 10°C に冷やされ 3 規定塩酸を 10°C で添加して中和される。この溶液はついでくり返し酢酸エーテルで抽出され合わされた有機抽出物は水洗されついで塩水で洗われ乾燥及び蒸発されて置換化合物を生じる。

実施例23の手順に従うが、上記実施例に記された任意の POE_2 又は POE_1 - 型化合物を用いて対応する POB_2 及び POB_1 - 型化合物がつくられる。

実施例24 14 - クロロ - 10,10 - ジメチル - $\text{POF}_{2\alpha}$ ナトリウム塩

50 量の水エタノール混合液 (1:1) 中の 14 - クロロ - 10,10 - ジメチル - $\text{POF}_{2\alpha}$ (100 mg) の溶液が 5°C で冷却され一当量の 0.1 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和される。中性溶液はついで蒸発されて置換化合物の粗生成物にされる。

実施例24の手順に従つて、水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化テトラメチルアンモニウム、又は水酸化ベンジルトリメチルアンモニウムを用いて、対応する14-クロロ-16,16-ジメチル- $\text{POF}_{10}\alpha$ の塩が得られる。同様に、実施例24の手順に従つて上記種々の他のプロスタグランジン型薬の各々が対応するナトリウム、カリウム、カルシウム、トリメチルアンモニウム、又はベンジルトリメチルアンモニウム塩に置換される。

ンゼン中に溶解される。成化でベンゼンが加えられ、残量は約150gのイソプロピルエーテルに吸り上げられ、残渣は蒸留され、ついて-13℃に冷却され、2-エンド-ビシクロ[3,1,0]ヘキス-2-エン-6-イル-3,4-ジメチル-5-フェニル-オキサゾリジン11.19g、融点90~92℃を生ずる。三回の再結晶化をイソプロピルエーテルで行ない各回毎に-2℃に冷却するとオキサゾリジン2.2g、融点100~103℃の結晶を生じ、これはNMPで示されるように典型的に単一結晶性体形である。

上記再結晶されたオキサゾリジン(1.0g)は乾燥のジクロロメタンに溶解され、20gのシリカゲルカラムに仕込まれてジクロロメタンで洗脱される。シリカゲルはクロマトグラフ時(メルツ)0.05~0.2mm厚で100g当たり約4~5gの水を含む。洗脱液のフラクションが集められ、薄層クロマトグラフィー(TLC)で所定化合物を含むと示されるフラクションは合わせられて蒸発され、残渣(360mg)にされる。この残渣物はNMRで

実施例25 3-オキサ-3,7-インター-m-フェニレン-4,5,6-トリノル- $\text{POF}_{10}\alpha$
(式XC: R_1 は水素、 L_1 部分の R_2 及び R_3 は水素、 g は1かつ R_4 はn-ブチル)又は3,7-インター-m-フェニレン-4,5,6-トリノル- $\text{POF}_{10}\alpha$

図0参照。

A. 光学活性ビシクロ[3,1,0]ヘキス-2-エン-6-エンド-カルボキシアリデヒド

米国特許第3,711,515の例1(Preparation 1)の手順に従つてラセミ体ビシクロ[3,1,0]ヘキス-2-エン-6-エンド-カルボキシアリデヒドがビシクロ[2,1,1]ヘプタ-2,5-ジエン及び過酢酸からつくられる。

ラセミ体化合物は米国特許第3,711,515の実施例13の手順によつて分離されオキサゾリジンを以下の様に形成する。

ラセミ体ビシクロ[3,1,0]ヘキス-2-エン-6-エンド-カルボキシアリデヒド(12.3g)及び1-エフェドリン(16.5g)が約150gのベ

ンゼン中に溶解される。成化でベンゼンが加えられ、残量は約150gのイソプロピルエーテルに吸り上げられ、残渣は蒸留され、ついて-13℃に冷却され、2-エンド-ビシクロ[3,1,0]ヘキス-2-エン-6-イル-3,4-ジメチル-5-フェニル-オキサゾリジン11.19g、融点90~92℃を生ずる。三回の再結晶化をイソプロピルエーテルで行ない各回毎に-2℃に冷却するとオキサゾリジン2.2g、融点100~103℃の結晶を生じ、これはNMPで示されるように典型的に単一結晶性体形である。

B. 1-ビシクロ[3,1,0]ヘキス-2-エン-6-エンド-カルボキシアリデヒドネオペンチルグリコールアセタール(式LXXXI: R_{10} 及び P_{10} はいつしよに取られて $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ かつ-はエンドである。)

2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール(900g)、5Lのベンゼン及び3Lの85%濃度の硫酸の混合液が容器で加熱される。これに1.5時間以内で1リットルのベンゼン中の光学活性ビシクロ[3,1,0]ヘキス-2-エン-6-エンド-カルボキシアリデヒド(A部分500g)の溶解が加えられる。ダイ-ンスタークトラップで典型的に減圧される水を除去準備がされる。3時間後混合液は冷却され2Lの5%濃度のナトリウムで抽出される。有機層

は硫酸ナトリウム上で乾燥され減圧蒸留される。生じる半固体状物物はメタノール中に取り上げられ再結晶化されて600℃の水が加えられたメタノールの至量1200ccがえられ、ついで-13℃で冷却されて300gの結晶化合物、融点52~55℃、NMRのピークを0.66、1.20、0.82~2.65、3.17~3.8、3.96及び5.47~5.84δ、 $[\alpha]_D^{25} -22^\circ$ (c=0.4976メタノール中)及び η_{sp}/c 0.60(混合ヘキササン誘性体中50%酢酸エチル中のシリカゲル上でのTLC)を有するものを生成する。更に母液の仕上げにより50~100gの追加の生成物を生じる。

C. d-8-(α -アセトキシフェニル)-7-オキサトリシクロ-[4.2.0.0^{2,4}]-オクタノン-6-エンド-カルボキシアルデヒドネオペンチルグリコールアセター(式LXXXI: R_{9a} 及び R_{9b} はいつしよに取られて $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2$ であり、

R_{9a} は $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ かつ~はエンドである。)

5.6のヘンセン中の式LXXXI 1-ビスクロ[3,1,0]ヘキス-2-エン-6-エンド-カルボキ

990、790及び700 cm^{-1} に、マッススペクトルのピークを358、357、116、115、108、107、79、70、69、45、43及び51δ; $[\alpha]_D^{25} +55^\circ$ (c=0.7505、95%エタノール中)及び η_{sp}/c 0.18(混合ヘキササン誘性体中50%酢酸エチル中のシリカゲルでのTLC)を有する式LXXXI 2-ビスクロ[3,1,0]ヘキス-2-エン-6-エンド-カルボキ

D. d-2-エキソ-[α -(ビパロイロキシ)ベンジル]-3-エキソ-ビスクロ[3,1,0]ヘキサノン-6-エンド-カルボキシアルデヒドネオペンチルグリコールアセター(式LXXXIV: R_{9a} 及び R_{9b} はいつしよに取られ R_{9a} は $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ かつ~はエンド)。

70%のエチルアミン中のリチウム(0.25g)の混合物が0℃で調製され-78℃で冷却される。10%のナトラヒドロフラン中の式LXXXI d-8-(α -アセトキシフェニル)-7-オキサトリシクロ-[4.2.0.0^{2,4}]-オクタノン-6-エンド-カルボキシアルデヒドネオペンチルグリコールア

シアルデヒドネオペンチルグリコールアセター(8部分5.82g)及び α -アセトキシベンズアルデヒド(1.64g)の溶液が受すことのできる水相溶媒冷却器及びフリット漏斗のガス導入口を備えたパイレックス充分反応器に仕込まれる。溶解された物質は溶液に懸架を成立させて床かれる。混合物はついでライオネット(Rayonet)型RBブリバラタイプフォトケミカルリアクター(サザンニューイングランドウルトラバイオレットカンパニー、ミドルタウンコネチカット)の六個のRUL3500Aランプを備えているもので350nmにおいて照射される。24時間後光分解物は減圧蒸留され淡黄色油10gになりこれはシリカゲルクロマトグラフィーにかけられる。スクリーンB(ヘキササン誘性体混合物)中の10~70%酢酸エチルによる溶媒で回収された出結物質とNMRピークを0.68、1.20、0.8~2.5、2.28、2.99、3.12~3.88、3.48、4.97~5.52及び6.78~7.60δ、赤外吸収帯を3040、2950、2860、2840、1765、1610、1590、1485、1470、1370、1205、1115、1020、1005、

セター(8部分1.83g)の溶液が滴下して約5分間で加えられる。-18℃で約3.5時間保持した後、反応は固体塩化アンモニウム及び水-ナトラヒドロフランで止められる。未反応リチウムは除かれ、混合物はゆつくり約5分間に温められそしてエチルアミンが床かれる。残留物は希酢で中和され、200ccの塩水と混合され、酢酸エチルで抽出される。有機物は塩水で洗われ、塩水と飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1:1)で洗われ、硫酸ナトリウム上で乾燥される。減圧で蒸留して式LXI ジオールが淡褐色結晶した油1.64gとして生成し η_{sp}/c 0.03(混合ヘキササン誘性体中50%酢酸エチル中のシリカゲルでのTLC)を有する。

前項での生成物は30%のピリジン中に溶解され、1.5%の塩化ビパロイルで約5分間で22時間かけて処理される。反応混合物は水と混合されついで塩水と混合され、酢酸エチルで抽出される。有機物は洗って塩水、水、飽和重炭酸(II)水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液そして塩水で洗われ、硫酸ナトリウム上で乾燥される。減圧で蒸留する

と残留物 2.53g が生成し、これはシリカゲルクロマトグラフィーにかけられて NMR ピークを 0.71、1.20、1.33、0.9~3.1、3.28~4.00、4.17、4.7~5.2 及び 6.77~7.53 δ に、質量スペクトルのピークを 486、485、115、73、72、57、44、43、42、41、30、29、15 に、 $[\alpha]_D + 10$ (エタノール中 $c=0.8385$) に、かつ RI 0.50 (ヘキサン非活性体中の 50 重量部エタノール中のシリカゲルによる TLC) を有する式 LXXXV 誘導化合物を生成する。

8. 2-エキソ-(α -(ビパロイロキシ)ベンジル)-3-エキソ-(ビパロイロキシ)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-エンド-カルボ

キシアルデヒド (式 LXXXV: R_3 は $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3$ 、かつ ~ はエンド)。

式 LXXXV アセタール即ち 2-エキソ-(α -ビパロイロキシ)-ベンジル)-3-エキソ-(ビパロイロキシ)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-エンド-カルボキシアルデヒドネオペンチルグリコールアセタール (D 部分 0.48g) が 0°C

でニル)ビシクロ[3.1.0]-ヘキサン(式 LXXXVI: L_2 部分の R_3 及び R_4 は両方水素、 R_5 はローブチル、 R_{6a} 及び R_{6b} は水素、かつ ~ はエンド)

10 量のベンゼン中でローヘキシルトリフエニルホスホニウムブロマイド (0.79g) 及びローブチルリチウム (0.6 量の 2.32 M ヘキサン中溶液) から約 50 分で 0.5 時間かけてワイティと試験がつくられる。底でんする臭化リチウムが底んだ後溶液が除かれて式 LXXXV アルデヒド (B 部分 0.37g) の冷 (0°C) スラリーに加えられる。15 分後、

1.0 量のアセトンが加えられ混合物は 60°C に 10 分間加熱される。混合物は減圧下濃縮される。残物はスケリソルブ B 中の 10 重量部エタノールで洗われこれらの洗液は式 LXXXVI の誘導化合物の油 0.33g に濃縮されこれは NMR ピークを 1.18、1.33、0.6~3.2、4.5~6.0 及び 6.67~7.62 δ に、又 RI 0.78 (スケリソルブ B 中の 50 重量部エタノール中のシリカゲル TLC) を有する。

即座の上記生成物はナトリウムメトキシド (メタノール中 50 重量部 2.5 量) で 4 時間処理して成

で 50 量の 88 重量部で 4 時間処理される。混合物は 200 量の塩水で希釈され、酢酸エチルで抽出される。有機層は塩水及び飽和塩酸でナトリウム水溶液で洗われ硫酸マグネシウムで乾燥される。減圧濃縮により油 0.55g を生成し、これはシリカゲルのクロマトグラフィーにかけられる。スケリソルブ B 中の 5~15 重量部エタノールによる溶液は式 LXXXV 誘導化合物を油として生成し NMR ピークを 1.20、1.33、0.6~3.2、5.1~5.5、6.6~7.5 及び 9.73 δ にかつ RI 0.50 (混合非活性体ヘキサン中の 50 重量部エタノール中のシリカゲルによる TLC) を有する。

9. 2-エキソ-(α -(ビパロイロキシ)ベンジル)-3-エキソ-(ビパロイロキシ)-6-エンド-(シス-1-ヘブテニル)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン (式 LXXXVI: L_2 部分の R_3 及び R_4 は両方水素であり、 R_5 はローブチル、 R_{6a} は

$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3$ 、 R_{6b} は水素かつ ~ はエンド) 及び 2-エキソ-(α -ヒドロキシベンジル)-3-エキソ-ヒドロキシ-6-エンド-(シス-1-ヘブ

0.5g の固体ナトリウムメトキシドを加え、更に 15 時間 50°C で濃縮されついで 6 時間濃縮されて式 LXXXVI ジオールに変換される。混合物は希釈され、300 量の塩水と混合され酢酸エチルで抽出される。有機層は塩水で洗われ硫酸マグネシウム上で乾燥され減圧で濃縮されて 0.27g の残留物にされる。残留物はシリカゲルクロマトグラフィーにかけられスケリソルブ B 中の 50~55 重量部エタノールで濃縮して式 LXXXVI 誘導化合物を油として生成しこれは NMR ピークを 0.87、0.6~3.25、3.88~4.35、4.82~5.92 及び 6.47~7.33 δ に有し、また RI 0.13 (スケリソルブ B 中の 50 重量部エタノール中のシリカゲル TLC) を有する。

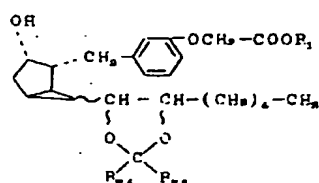
10. 2-エキソ-(α -(メトキシカルボニル)メトキシベンジル)-3-エキソ-ヒドロキシ-6-エンド-(シス-1-ヘブテニル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン (式 LXXXVI: L_2 部分の R_3 及び R_4 が両方水素、 R_5 が 1、 R_6 がローブチル、 R_{6a} 及び R_{6b} が水素でかつ ~ はエンド)

式 LXXXVI ジオール即ち、2-エキソ(α -ヒド

ロキシベンジル)-3-エキソ-ヒドロキシ-6-エンド(シス-1-ヘプチル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン(8部分0.199)が8部のジオキサン中でプロモ酢酸(0.619)及び6部の1N水酸化ナトリウム水溶液で処理される。混合物が塩酸で3.5のpHを約10に保つために必要に応じて水酸化ナトリウム溶液を加えながら加熱された後、混合物は抽出され、100部の水で抽出され、ジエチルエーテルで抽出される。水層はpH1~2に調整にされ酢酸エチルで抽出されて式-LXXXVII酸化後、収率は約0.209を生成する。回収された式-LXXXVIIジオールはジエチルエーテル溶液から乾燥及び真空中より0.025g得られる。

2. 3-オキサー-3,7-インター-α-フェニレン-4,5,6-トリノル-POPR₃α(式XC: L₂部分のP₂とP₄及びまたM₂部分のP₂及びP₄はすべて水素で、P₁はローブチル、gは1、かつR₃は水素)

式LXXXVIIアルケンが米国特許第3,711,515に開示された手順を用いて式XC化合物に変換される。かくして化合物LXXXVII(0部分)はその特許の要



を成るものである。

グリコールはベンゼン中の1~20重量部としてトリメチルオルソホルメート(1.5~10モル当量)及び塩酸(グリコール重量の1%)のピリジン溶液中で約50℃において処理される。反応はTLC(薄層クロマトグラフィー)により追跡され、分留で完了する。かくして100%収率で環状オルソエステルが得られる。

環状エステルはついで20重量部の100%硫酸で約50℃において処理される。約10分以内に反応後、溶液は水中又は濃塩化ナトリウム水溶液中において止められシクロヘキサンで抽出される。有機層は5%濃度ナトリウム水溶液と洗うされ、濃度ナトリウム上で乾燥され、蒸留されて対応するジエステルを生成する。ジエステルは10~50部の沸水メ

タノール及びその10~20重量部の濃度ナトリウムと約50℃においてエステル化が得られるまで処理させられる。かくして得られたエビマー混合物はシリカゲルクロマトグラフィーで分離され式XC化合物の二つの15-エビマーを生成する。

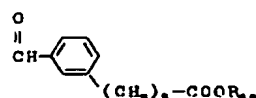
グリコールはついで(1)スルホン化して例えばその特許の実施例7の手順を用いてビスメシレートを生じ、ついで環状化合物及びその15-エビマーの混合物に加水分解されるか又は(2)実質的に100%硫酸で処理され、環状のジホルメートを形成し、その後の特許の実施例7及び21の手順を用いて環状化合物及びその15-エビマー混合物に加水分解される。両エビマーはシリカゲルクロマトグラフィーで分離され式XC化合物又はその15-エビマーを生じする。

グリコールLXXXVIIから式XC化合物への第三の経路はR₆、R₇及びgが上記定義の通りであるところの環状オルトエステル

タノール及びその10~20重量部の濃度ナトリウムと約50℃においてエステル化が得られるまで処理させられる。かくして得られたエビマー混合物はシリカゲルクロマトグラフィーで分離され式XC化合物の二つの15-エビマーを生成する。

1. 2-エキソ-[α-(カルボキシエチル)ベンジル]-3-エキソ-ヒドロキシ-6-エンド(シス-1-ヘプチル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン(式CI: 2₂はメチレン、gは1、L₂部分のP₂及びP₄は水素、P₁はローブチル、P₃及びP₅は水素かつ~はエンド)

例8に明して最初に式XCVIIオクセタンがつくられる。B部及びC部分の半環に従うがB部分のローアセトキシベンズアルデヒドを式



(式中R₈は上記定義した通り)のアルデヒドで置き換えて対応する式XCVIIオクセタンが十分純度した物質をもつて得られる。

その後D部、E及びF部分の手順に従うがD部分の式LXXXIIオクセタンをこの部分の順位の手續で得られたオクセタンで変えて対応する式CI生成物が得られる。

従って各CI化合物の製造法がここに記された又は当技術に於いて知られた方法で得られて式CI化合物が生成する。

J. 3,7-インター-m-フェニレン-4,5,6-トリノル-4OP₁α

H部分の手續に従い、式CIアルケンが酸塩で基変化合物に基変される。

本特開の手續に従うが又は任意的に例I又はJを行通している本文中記載の手續に従い、例H、H、I及びJに記された様にC-16でメチル、フルオロ、フェノキシ、又は置換フェノキシでC-17においてフェニル又は置換フェニルで任意に置換された種々の3,7-インター-m-フェニレン-3-オキサー-4,5,6-トリノル、又は3,7-インター-m-フェニレン-4,5,6-トリノル-POP₁α型化合物がつくられる。

より精製して13.6gの粗生成物が生成する。

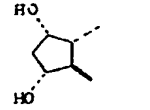
B. 塩化生成物(35g)中のA部の反応生成物(5.0g)が濃塩酸で溶融され臭素(1.38g)が滴下して加えられる。反応について塩化メチレンで希釈され、炭酸水ナトリウムで洗われ、乾燥され溶融されて5.6gの粗13,14-ジプロモ生成物を生じる。ビリジン(35g)中のこの粗ジプロモ生成物は40〜50℃に1.5時間加熱される。混合物は室温に4時間放置されその後塩化メチレンで希釈される。生じる褐色液体は水冷5g減量で分配される。有機抽出物は温水及び塩化水ナトリウムで洗われ、乾燥され蒸発されて5gの粗式CXXXIV生成物を生じる。シリカゲル(320g)上でクロマトグラフィ的に精製しベンゼン中5g酢酸エチルで希釈すると2.13gの生成物を生じる。

C. B部分の反応生成物(6.32g)のナトラヒドロフラン(45g)中の溶融(-18℃)が過剰のエーテルを塩化メチルマグネシウムで一価一価過剰される。反応は5分間進行しその後塩化水ナトリウム水溶液の添加で止められる。反応はジエチルエー

特開昭52

15-メチル-13,14-ジヒドロ

POP₁α、メチルエステル(式CXXXII) ; P₁及びP₂はメチル、L₁部分のR₁及びR₂はまたL₁部分のP₁はすべて水素、R₃はn-ブチル、Y₁は-C≡C-、Z₁はシス-CH=CH-(CH₂)₃-かつDは



例L及びP参照。

A. ビリジン(35g)中の15-ケト-POP₁αメチルエステル(14.4g)、式CXXXII化合物が塩化ベンゾイル(10.5g)で処理され、反応は2時間続けるにまかされる。その後生じる混合物は水で希釈され、冷却されて水冷10g減量及び塩化メチレンで希釈される。混合物が分層され有機物は乾燥され蒸発されて24.18gの粗式CXXXII生成物を生じる。(P₁がベンゾイロキシ)、この粗生成物(15.8g)をシリカゲル(600g)上でクロマトグラフィ的に精製しヘキサン中15g酢酸エチルに

テルで希釈され、温水で洗われ、乾燥されて蒸発され6.5gの粗式CXXXIV化合物を生じる。粗生成物はついでシリカゲル(315g)上で精製され、ベンゼン中の7.5g酢酸エチルで溶融して4.28gの式CXXXIV化合物をC-15エビマーの混合物として生成する。

D. 上記の反応生成物(4.28g)の45gのメタノール中の溶融が炭酸カリウムで室温で72時間処理される。生じる溶液はその後塩化水ナトリウムで希釈され、塩化メチレンで抽出される。水層はついで冷却され0.2モル塩化水ナトリウムで酸性にされその後塩化メチル中の塩化メチレンで抽出される。カルボン含有フラクションは温水で洗われ、乾燥され蒸発され3.2gの式CXXXIV化合物(R₁が水素)をエビマー混合物として生成する。このエビマー混合物は過剰のシアゾメタンでエステル化され2.32gの対応するメチルエステルを生成する。このメチルエステル混合物をシリカゲル(512g)上で高圧液体クロマトグラフィにかけることより15-

エビ-15-メチル-14-ブromo-POF₂αメチルエステル(0.75g)及び15-メチル-14-ブromo-POF₂αメチルエステル(0.21g)が生成する。追加のクロマトグラフィー検査が0.26gの(15S)-化合物を生成する。

A部分の反応生成物はNMR吸収を0.89、1.3~1.5、3.61、5.25~5.75、6.3、6.8~7.25、7.25~7.7、及び7.75~8.2δに示す。赤外吸収は1250、1575、1594、1625、1680及び1740に観察される。

B部分の反応生成物はNMR吸収を0.70~1.1、1.1~3.05、3.63、5.25~5.8、7.17及び7.2~8.25δに示す。質量スペクトルはピークを652、530、451、408、328、497及び105に示す。特徴的な赤外吸収は1720、1610及び1270cm⁻¹に観察される。

段階3でつくられた(15RB)エビマー化合物はNMR吸収を0.8~1.1、1.1~3.4、1.48、3.62、3.9~5.8、6.15、6.06、及び7.10~8.2δに示す。

15-メチル-14-ブromo-POF₂αメチルエステルについてはNMR吸収は0.7~1.1、1.1~1.3、

1.49、3.68、3.85~4.4、5.2~5.6及び5.90δに観察される。質量スペクトルは基本ピーク吸収を604.2587に示し、他のピークを586、571、533、525、507、347及び217に示す。15-エビ-15-メチル-14-ブromo-POF₂αメチルエステルについてはNMR吸収は0.7~1.1、1.1~3.4、1.47、3.8~4.4、4.25~5.6及び5.93δに観察される。質量スペクトルは基本ピーク吸収を504.2615に示し他のピークを586、573、571、533、525、514、507、496及び217に示す。

B、D部分の反応生成物、15-エビ化合物(0.19g)のジメチルスルホキシド(9ml)中の溶解がジメチルスルホキシド(0.9ml)中の0.5モルカリウム三ブトキシドで処理される。銅管線を含浸させたシリカゲル薄層クロマトグラフィーが反応進行を見るのに便利される。2時間後、反応は完了し反応混合物はジエチルエーテルで希釈され水浴で減圧カリウム、5%塩化ナトリウム溶液、及び5%重炭酸ナトリウム溶液で洗われる。その後乾燥及び溶解の操作がされて0.126gの粗製

(15P)誘導化合物が生成する。

15-エビマーが上記方法によつて又は別法として式CXXXV化合物のメチルエステルの酸化；還元化された生成物の脱ハロゲン化水素及び脱炭酸脱ハロゲン化水素された生成物のメチルエステル化によりつくられる。この過程によればメタノール(30ml)中のD部分の反応生成物(0.55g)の溶解が2N水酸化ナトリウム(5ml)で18時間処理される。反応はこの後ベンゼン及び0.2M重炭酸ナトリウム溶液で希釈される。有機層はついで5%塩化ナトリウム溶液で洗われ、乾燥され希釈されて、0.49gの15-エビ-15-メチル-14-ブromo-POF₂αを生成する。NMR吸収は0.7~1.1、1.1~3.4、3.7~4.4、5.1~5.75及び5.95δに観察される。特徴的な赤外吸収は3300、2600及び1725cm⁻¹に現れる。その脱炭酸脱ハロゲン化水素が10%メタノール性ジメチルスルホキシド中(7ml)の上記遊離物(0.49g)を10%メタノール性ジメチルスルホキシド(10.2ml)中のナトリウムメトキシド(4.43mmol)と反応させて進行する。この

混合物は24時間反応する。その後反応混合物はベンゼンで希釈され、酢酸エチルとベンゼン(1:1)で洗われる。合わせられた有機層抽出物は無水硫酸ナトリウムで洗われ、乾燥され、減圧されて0.31gの粗製15-エビ-15-メチル-13,14-ジデヒドロ-POF₂αを生成する。この粗生成物について減圧雰囲気下で過剰のシアゾメタンでエステル化されついで蒸留されて2.8gの粗製メチルエステルを生成する。シリカゲル(25g)上でのアセトン中の塩化メチレンによる溶解による精製で0.211gの純15-エビ-15-メチル-13,14-ジデヒドロ-POF₂αメチルエステルが生成される。遊離の物についてNMR吸収は0.7~1.1、1.1~3.2、1.45、4.0~4.5及び5.4~6.0δに観察される。特徴的な吸収は3200~3400、2600~2700、2220及び1710cm⁻¹に現れる。メチルエステルについてはNMR吸収は0.8~1.1、1.1~3.2、1.46、4.0~4.5、5.3~5.8δに現れる。

15-エビ-15-メチル-13,14-ジデヒドロ-POF₂αメチルエステルの調製についての上記別手

酸に従つて15-メチル-13,14-ジデヒドロ POP_{αα}メチルエステルがつくられる。従つてメタノール(25ml)中の15-メチル-14-ブromo-POP_{αα}メチルエステル(0.41g)の溶液が10%水酸化ナトリウム水溶液(6ml)で処理され生じる反応は塩化銅媒で一液進行するにまかされる。対応する油はその後15-エビマーの製造に対して上記された手順で処理する油に処理され、0.34gの粗製遊離油を生産する。

更に精製することなくメタノール中のジメチルスルホキシドの混合油(9:1 10ml)の中の上記の油に0.32gの遊離油がジメチルスルホキシド及びメタノールの混合油(9:1 6.6ml)中の0.43Mのナトリウムメトキシドで処理される。4時間後生じる溶液はベンゼン中の水層0.2M塩化セカリウムで分配される。水層はベンゼン酢酸エチル(1:1)混合油で抽出され、合わせられた抽出油は塩水沈降され乾燥され、蒸留されて0.180gの粗15-メチル-13,14-ジデヒドロ POP_{αα}を生成する。ジアゾメタンエステル化の後

(上記の手段に従う)粗製遊離油がつくられこれはシリカゲルクロマトグラフィー(5g)にかけられアセトンと塩化メチレン(4:1)で洗脱される。これにより純粋な15-メチル-13,14-ジデヒドロ POP_{αα}メチルエステル(0.109g)が得られる。NMR吸収は0.7~1.1、1.1~3.5、1.46、3.69、4.0~4.5及び5.3~5.7に現われる。質量スペクトルは基峰ピーク吸収を581.3508にまた他のピークを596、525、506、491、435、416、345、255及び217に示す。特徴的な赤外吸収は3350、2900、2220及び1740cm⁻¹に現われる。

実施例26の手段に従うが15-ケート POP_{αα}メチルエステルの代わりに当技術において知られた又は技術において知られた方法で容易に入手しうる種々の15-ケート POP_{αα}型化合物の各々を用いて、対応する13,14-ジデヒドロ POP_{αα}型生成物がつくられる。従つて3,7-インター-α-フェニレン-3-オキサ-4,5,6-トリノル-POP_{1α}が15-ケート-3,7-インター-α-フェニレン-3-オキサ-4,5,6-トリノル-POP_{1α}に変換され、この15

ケート化合物は実施例25の手段に従つて3,7-インター-α-フェニレン-3-オキサ-4,5,6-トリノル-13,14-ジデヒドロ POP_{1α}に変換される。同様で3,7-インター-α-フェニレン-4,5,6-トリノル-POP_{1α}が3,7-インター-α-フェニレン-4,5,6-トリノル-13,14-ジデヒドロ POP_{1α}に変換される。更に実施例4~16に記載した手段に従うが実施例4の2-クロル化を省いて種々のPOP-型化合物がつくられこれは上記の油に対応する15-ケート POP_{αα}型化合物に変換される。これら15-ケート POP_{αα}型化合物の各々は実施例25の手段に従つて対応する13,14-ジデヒドロ POP_{αα}型化合物に変換される。従つてここに示される種々の13,14-ジデヒドロ POP_{αα}型化合物の各々が実施例25の手段に従つて種々なPOP_{αα}型抽出物を選択することによつてつくられる。

実施例27 15-メチル-13,14-ジデヒドロ POP_{αα}メチルエステル(式CLXXXI: R₁とR₂はメチル、L₁部分のR₃とR₄またL₂部分のR₅はすべて水素、R₆はロー

ブチル、R₇はヒドロキシ、Y₁は-C≡C-かつZ₁はシス-CH=CH-(CH₂)₃-)又はその15-エビマー

図P及びR参照。

A. アセトン(18ml)中15-メチル-13,14-ジデヒドロ POP_{αα}メチルエステル(実施例25 0.142g)の-45℃の溶液がトリメチルシリルジエチルアミン(0.6ml)で処理される。2.5時間後、追加の試薬(2.1ml)が加えられ反応は5時間続けられる。生じる混合物は予め冷やされたジエチルエーテルで希釈され塩化銅ナトリウム水溶液で分配される。有機層は次に乾燥されて蒸留されて成色油(15-メチル-13,14-ジデヒドロ POP_{αα}メチルエステル11-トリメチルシリルエステル)になる。

B. A部分で得られた油がその塩化メチレン(10ml)に母かされその後CrO₃(0.26g)、塩化メチレン(20ml)及びピリジン(0.4ml)の0℃の溶液に加入される。この酸化混合油はついで強く0℃で5分間、その後室温で10分間攪拌

される。生じる溶液は次にシリカゲルを通してろ過され、合わせられた酢酸と塩化メチレン成分がその溶液からして0.103 gの15-メチル-13,14-ジデヒドロ-POP_{1α}メチルエステル11-トリメチルシリルエーテル(式CLXXI化合物)を生成する。

C. メタノール(20 ml)中の上記B部分の反応生成物が水(10 ml)及び酢酸(1 ml)で処理され5分間0℃で反応されその後10分間室温で濃縮される。反応はついでジエチルエーテルで希釈され0.2 M 酢酸ソーナトリウムで分配される。有機層は次に塩化ナトリウム及び硫酸ソーナトリウムの溶液で洗われ、乾燥され、濃縮されて0.082 gの粗製反応化合物を生じる。

上記の手續に従つて対応する15-エビマーが得られる。

15-メチル-13,14-ジデオキシ-POP_{1α}メチルエステルについてIRスペクトルは特徴ピークの吸収を407.2981 cm⁻¹に示し他のピークを522, 491, 451, 432, 361, 307, 277, 及び187 cm⁻¹に示す。15-エビマーについてNMR-吸収は0.8~1.1, 1.1~3.2,

1.48, 3.68, 4.1~4.7 及び5.3~5.6 δに現れる。IRスペクトルは特徴ピークの吸収を507.2981 cm⁻¹に示し他のピークを522, 491, 451, 432, 361, 307, 277 及び187 cm⁻¹に示す。特徴的赤外吸収は3300, 2257 及び1740 cm⁻¹に現れる。

実施例27の手續に従い、実施例25の反応に於いた種々の13,14-ジデヒドロ-POP-型化合物が対応する13,14-ジデヒドロ-POP-型化合物に濃縮される。

実施例28 15-メチル-13,14-ジデヒドロ-POP_{1α}メチルエステル又はその15-エビマー

AL及びP参照。

A. ジオキサソ(60 ml)中の8.5 gのPOP_{1α}メチルエステルの溶液が2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(6.8 g)で処理される。反応は24時間進行しその後そのようにして形成された溶液はろ過されフィルターケーキはジオキサソで洗われ合わせられた酢酸と溶液は減圧で濃縮される。残留物は塩化メチレンですりつぶされ、

ろ過され溶液が収められて11.6 gの粗15-ケート-POP_{1α}メチルエステルを生成する。粗生成物はシリカゲル(450 g)上でクロマトグラフィーにかけられヘキサソと酢酸エーテル(1:1)で溶出する。純化合物(7.04 g)がそれを得られる。NMR吸収は0.89, 1.05~2.05, 2.05~2.75, 3.20~3.8, 3.67, 6.13 及び6.76 δに現れる。

B. ビリジン(40 ml)中のA部分の反応生成物(7.07 g)の溶液が塩化ベンゾイル(6.3 g)で処理され反応は室温で3時間進行するにまかされる。生じる混合物はついで氷水で希釈され塩化メチレンで抽出される。塩化メチレン抽出物は氷浴で濃縮、硫酸ソーナトリウム及び塩化ナトリウムの溶液で洗われ、洗われた抽出物は乾燥され濃縮されて11.4 gの粘性のある油を生成する。この油はシリカゲル(200 g)上でクロマトグラフィーにかけられ酢酸エーテル中のヘキサソ(85:15)で溶出して純物質が得られる。従つて純粋な15-ケート-9,11-ジベンゾイル-POP_{1α}メチルエステル(10.76 g)が回収される。NMR吸収は0.89,

1.5~1.80, 2.0~2.3, 2.3~2.7, 3.63, 5.1~5.65, 6.26, 6.92, 7.2~7.7 及び7.8~8.2 δに現れる。

C. 四塩化炭素(20 ml)中のB部分の反応生成物(4.77 g)の溶液がテトラクロロエタン(30 ml)中の臭素(8.3 mmol)の溶液を一滴一滴処理される。着色は10分で消失するのが観察される。溶液はついで減圧で濃縮され5.0 gの13,14-ジプロモ-9,11-ジベンゾイル-15-ケート-POP_{1α}メチルエステルを生成する。NMR吸収は0.9, 1.10~2.0, 2.0~3.3, 3.65, 4.4~4.95, 5.08, 5.45~5.85, 7.10~7.8 及び7.9~8.2 δで観察される。

D. ビリジン(18 ml)中のC部分の反応生成物(2.26 g)が90~95℃に1時間加熱される。その後生じる暗褐色溶液が塩化メチレンで希釈され、氷浴10分間冷で洗われ、5%硫酸ソーナトリウムで洗われ、そして5%塩化ナトリウム溶液で洗われて濃縮して濃縮される。この方法はついで2回の追加濃縮に対して繰返され9.0 gの粗生成物がこれにより回収される。粗生成物はシリカゲル(210 g)

上でクロマトグラフィーにかけられヘキサンと酢酸エチル(85:15)で分離される。これで5.5gの純粋な14-ブromo-9,11-ジベンゾイル-15-クト-PDP_{1α}メチルエステルがつくられる。NMRの吸収は0.92、1.1~2.0、2.0~2.6、2.6~3.1、3.64、5.1~5.7、7.12、7.2~7.7及び7.8~8.78に現れる。

B. テトラヒドロフラン(15ml)中の上記D部分の反応生成物(0.43g)の溶液が-78℃で冷却されテトラヒドロフラン(10ml)中エーテル性臭化メチルマグネシウム(1.8ml)で処理される。3.5時間後、それで反応混合物は処理されながらジエチルエーテルと過剰塩化アンモニウムの冷混合物中に注がれる。合わせられたエーテル抽出物はついで塩化ナトリウムで洗われ、乾燥されて蒸留されて0.43gの粗(15R8)-15-メチル-14-ブromo-9,11-ジベンゾイル-PDP_{1α}メチルエステルを生成する。シリカゲル(25g)上でのクロマトグラフィーにかけアセトン中ベンゼン(97:3)で分離して0.280gの純生成物が生成する。

及び5.978に現れる。質量スペクトルはピークを408と329を示す。

9. 三ブタノール(15ml)中のカリウム第三ブトキシド(0.37g)の溶液が上記のD部分の反応生成物(0.36g)で処理される。3.5時間後、反応混合物はジエチルエーテルで精製され1gの乾燥重カリウム水溶液が加えられる。水層はジエチルエーテル及びベンゼン溶液で抽出され合わせられた有機抽出物は塩水で洗われ乾燥され蒸留されて0.35gの粗生成物を生じる。粗生成物についてはベンゼン中40%酢酸エチルで溶解するシリカゲル上で精製される。これで78gの15-メチル-13,14-ジテヒドロ-PDP_{1α}が得られる。

前述の生成物をジブチルメタンでエステル化してその後シリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ塩化メチレン中の12%アセトンで分離すると38gの純粋な生成化合物が生じる。融点は50℃。質量スペクトルはピークを598、583、527、408、469、411、217及び187を示す。特徴的赤外吸収は1740と2220に現れる。

NMR吸収は0.83、1.0~2.0、1.47、2.0~3.4、3.63、5.0~5.8、6.13、7.2~7.7、及び7.8~8.28に現れる。

F. メタノール(15ml)中の上記B部分の反応生成物(0.28g)の溶液が乾燥カリウム(0.1g)で処理される。溶液は24時間攪拌されその溶液は下で蒸留され、塩化ナトリウム溶液で精製され酢酸エチルで抽出される。それで0.197gの粗塩化シル化された生成物が得られる。この粗生成物(0.19g)は次いでシリカゲル(25g)上でのクロマトグラフィーにかけアセトン中塩化メチレン(85:15)で分離する。それで43gの14-ブromo-15-メチル-PDP_{1α}メチルエステル及び40gの15-エビ14-ブromo-15-メチル-PDP_{1α}メチルエステルが得られる。(15B)生成物についてNMR吸収は0.88、1.10~2.1、1.45、2.1~2.7、3.67、3.8~4.4及び5.928に現れる。質量スペクトルはピークを426、395及び372を示す。15-エビマー生成物について、NMR吸収は0.88、1.10~2.1、1.45、2.1~2.5、2.5~3.3、3.67、3.8~4.4

上のBの手順に従って0.362gの15-エビ-15-メチル-14-ブromo-PDP_{1α}メチルエステルが30gの15-エビマー-15-エビ生成物に変換される。NMR吸収は0.9、1.45、2.1~2.4、3.67及び4.0~4.48に現れる。質量スペクトルはピークを598、583、508、493、477、469、411、217及び187を示す。特徴的赤外吸収は1740と2240 cm^{-1} に現れる。

実施例13. 14-ジテヒドロ-PDP_{1α}メチルエステル又はその15-エビマー

A. -35℃のメタノール(30ml)中の水酸化ナトリウム(0.44g)が実施例12D部分の反応生成物(5.04g)及びメタノールで処理される。溶液は20分攪拌され酢酸(20ml)で止められ、ジエチルエーテルで精製され水層0.2M硫酸が加えられる。合わせられた有機抽出物は塩化ナトリウム及び食塩水溶液で洗われ乾燥され蒸留される。粗生成物は14-ブromo-(15R8)-9,11-ジベンゾイル-PDP_{1α}-メチルエステル(5.0g)が得られ精製されずに用いられる。NMR吸収は0.7~1.0、

1.0~1.9、1.9~2.3、2.3~3.3、3.63、3.9~4.3、5.0~5.6、6.02、7.2~7.7及び7.2~8.2に観られる。

ウ。メタノール(30cc)中の上記A部分の反応生成物(5.0g)の溶液が炭酸カリウム(1.5g)で処理され20時間攪拌される。生じる懸濁液はついで減圧濃縮され水で希釈され酢酸エチルで抽出される。乾燥及び蒸留後で4.52gの粗エビマー混合体アシル生成物を生じる。上記の水層は中性にされ酢酸エチルで抽出されて上記エビマーの混合したアシル化された生成物の遊離量0.45gを生じる。これらの層は過剰のエーテル性ジアゾメタンでエステル化されいっしょにしたメチルエステルフラクションはシリカゲル上で塩化メチレンとアセトン(7:3)で分離するシリカゲル上で合わせられ1.38gの14-ブromo-POF₁₀メチルエステル及び1.23gの15-エビ-14-ブromo-POF₁₀メチルエステルを生成する。(15S)化合物について、NMR吸収は0.7~1.1、1.1~2.0、2.0~2.6、2.6~3.5、3.68、3.75、4.4及び5.85に観られる。

観られる。これで0.61gの純粋表過化合物が得られる。融点は68℃である。NMR吸収は0.90、1.1~2.0、2.0~3.0、3.0~3.9、3.68、及び4.0~4.45に観られる。特徴的赤外吸収は1740、2250及び3200~3600cm⁻¹に観られる。質量スペクトルは322、319、306、297、295、294、279、278、276、250及び222にピークを示す。

乾燥剤の中において1.23gの15-エビ-14-ブromo-POF₁₀メチルエステルが0.53gの15-エビ-13,14-ジデヒドロ-POF₁₀メチルエステルに変換される。NMR吸収は0.90、1.1~2.0、2.0~3.4、3.68及び3.9~4.78に観られる。特徴的赤外吸収は1740、2250及び3450に観られる。質量スペクトルはピークを350、337、332、319、306、297、295、294、279、278、276、250及び222に示す。

乾燥剤の中において13,14-ジデヒドロ-POF₁₀メチルエステル又はその15-エビマー

A. アセトン(18cc)中の13,14-ジデヒドロ-POF₁₀メチルエステル(乾燥例24、0.22g)の-45℃の

質量スペクトルはピークを414、412、360、358、351、333、279及び278に示す。

15-エビマー生成物についてNMR吸収は0.7~1.10、1.1~2.0、2.0~2.5、2.5~3.5、3.68、3.8~4.5、及び5.88に観られる。質量スペクトルはピークを360、258、333、279及び278に示す。

シ。ジメチルスルホキサイド(10cc)中の50%水溶液ナトリウム(0.7g)の溶液が三ブタノール(1.3cc)で処理され生じる沸騰が終わるまで攪拌される。上記B部分の反応生成物(1.38g)のジメチルスルホキサイド(15cc)の溶液が加えられる。20時間攪拌。反応はベンゼン及びジエチルエーテル(1:1)で希釈され水中の水層を炭酸カリウムが加えられる。層が分離され合わせられる。有機抽出物は塩化ナトリウム溶液で洗われ、乾燥され蒸留される。残液はジアゾメタンでエステル化される。生じる粗エステル生成物(1.13g)はシリカゲル上でクロマトグラフにかけられ生成物がアセトン中塩化メチレン(7:3)で希

液がトリメチルシリルジエチルアミン(0.8cc)で処理され生じる混合物は3.5時間攪拌される。追加のシリル化剤(0.8cc)が加えられる。45分攪拌。反応は炭酸ナトリウム溶液で止められジエチルエーテルで抽出される。乾燥して蒸留を減縮すると0.34gの粗13,14-ジデヒドロ-POF₁₀メチルエステル11,15-ビス(トリメチルシリルエーテル)が生成する。

B. 塩化メチレン(25cc)中のA部分の反応生成物(0.6g)0℃で三酸化クロミウム(0.5g)塩化メチレン(40cc)及びピリジン(0.8cc)で処理される。窒化後序はついで5分間保たれ(0℃)その後温度は更に10分間環境温度に放置して終わられる。生じる混合物はついで塩化メチレンで希釈され、シリカゲルを通して通過される。生じる混合物は蒸留され0.41gの粗13,14-ジデヒドロ-POF₁₀メチルエステル11,15-ビス(トリメチルシリルエーテル)を生成する。

C. 上記B部分の生成物がメタノール水及び酢酸(20:10:1、31cc)の混合物と合わせられる。

実施例31 13,14-ジデヒドロ-POF_{1α}又はその
15-エビマー

第三ブチノール(45%)及びメタノール(8%)
中のカリウム第三-ブトキシド(6.79%)が14-
ブromo-POF_{1α}(3.02% 実施例24を見よ)で処
理され、反応は50℃で進行するにまかされる。生
じる反応生成物はジエチルエーテルで希釈され、
水浴中を通過して洗われ、油が分離される。水層は
ベンゼンで抽出され、その後酢酸エチルで抽出さ
れる。合わせた有機抽出物は塩化ナトリウム層
で洗われ、乾燥され、蒸留されて2.86%の純化
化合物を生成する。沸点は74~75℃、質量スペクト
ルは母ピークの収収を642.3961に他のピークを
627, 571, 552, 537, 481 及び 436 に示す、典型的
NMP 収収は 3150~3525, 2700, 2220, 1710 及
び 1680 に現われる。

精製の手順に従うが抽出物質15-エビ-14-ブ
romo-POF_{1α}(1.84%)を用いて15-エビ-13,14-
ジデヒドロ-POF_{1α}(1.46%)がつくられる。
沸点は95~96℃。NMP 収収は11.8~1.1, 1.1~1.9,

反応は0℃で5分その環境温度で15分間進行
するにまかされる。生じる生成物はついで水で希
釈されジエチルエーテルで抽出される。合わせた
エーテル抽出物は塩化ナトリウムで及び水
で洗われ、乾燥され0.33%の純化化合物を
生じる。この純化生成物は5%のシリカゲル
上でクロマトグラフィにかけられアセトン中の純
化メチレン(9:1)で洗脱すると、80%の純13,
14-ジデヒドロ-POF_{1α}メチルエステルを生成する。
沸点は46℃、粘度は0.9, 1.1~2.05, 2.05~3.4, 3.67
及び4.0~4.68。質量スペクトルは収収を348,
320, 319, 295, 292 及び 263 に示す。赤外吸収
スペクトルは特性吸収を1675, 1740, 2220 及び
3400 cm⁻¹に示す。

実施例32 A,B及びC部分の手順に従い、130℃
の15-エビ-13,14-ジデヒドロ-POF_{1α}メチルエ
ステルが26.5%の15-エビ-環状化合物に変換さ
れる。典型的赤外吸収は1740, 2225 及び 3450 cm⁻¹
に現われる。質量スペクトルはピークを348, 320,
319, 317, 295, 292 及び 263 に示す。

2.0~2.8, 及び 3.9~4.7% に現われる。質量スペ
クトルは母ピークを642.4021に他のピークを
627, 571, 552, 537, 481 及び 217 に示す。赤外
吸収スペクトルは特性吸収を3150~3300, 2700,
2220, 1725 及び 1700 cm⁻¹ に示す。

実施例32 13,14-ジデヒドロ-16-フエノキシ
-17,18,19,20-テトラノール-8β,
12α-POF_{2β}メチルエステル(式
OXLV: R₁はメチル、L₁部分のR₂及
びR₃及びL₂部分のR₄及びR₅は水素、
R₆はフエノキシ、Y₂は-C≡C-, Z₂は
シス-CH=CH-CH₂-(CH₂)₂-CH₂, R₈は水
素、かつL₃はH⁺OB⁻)

図M参照。

A. 塩基溶液として0℃における2%のテトラヒ
ドロフラン中の炭素中の15.2%の7%水素化ナト
リウム溶液のよく攪拌された混合物に92.9%の
ジメチル-2-オキソ-3-フエノキシ-プロピ
ルフォスフォネート及び220%のテトラヒドロフ
ランの溶液が加えられる。0℃で5分攪拌の後、

生じるイリド溶液は環境温度で75分攪拌されその
後0℃に冷却される。イリド溶液に3β-ベンゾ
イロキシ-5β-ヒドロキシ-2α-カルボキサ
ルデヒド-1β-シクロペンタン酢酸アラクトン
が添加される。生じる混合物はついで環境温度で
24時間攪拌される。反応はその後2%の2M炭
酸ナトリウムと水を添加して中止される。水性混
合物はクロホルムでよく抽出される。有機抽出
物は次いで合わせられ水洗され炭酸ナトリウム
と塩水で中和され、炭酸ナトリウムで乾燥され蒸
留されて暗い色の油を生成する。この油はついで
5%酢酸エチルとステリソルブB中で詰められ
2%のシリカゲル上でクロマトグラフにかけられ
る。ステリソルブB中の75%酢酸エチル4%で洗
脱して3β-ベンゾイロキシ-5β-ヒドロキシ
-2α-(3-オキソ-4-フエノキシ-トラン
ス-1-ブチニル)-1β-シクロペンタン酢酸
アラクトンを生成する。

B. 実施例4B部分の手順に従って本実施例A
部分の反応生成物が3β-ベンゾイロキシ-5β

ーヒドロキシ-2α-(2-クロロ-3-オキシ-4-フェノキシ-トランス-1-ブテニル)-1β-シクロペンタン酢酸γ-ラクトンに生成される。

C. 213 ccのメタノール中の2.3 gの水素化ホウ素ナトリウムの20℃塩基雰囲気下の溶解された混合液に滴下して67 ccのメタノール及び200 ccのテトラヒドロフラン中の17.7 gの上記B部分の反応生成物が加えられる。1時間後、生じる混合物は30℃で11 ccの酢酸をゆつくりと加えて中止される。生じる溶液は次に環境温度に温まるまで放置され酢酸エチルで希釈され2 M塩酸でナトリウム、水で洗われその液は塩酸ナトリウム及び塩水で中和され酢酸ナトリウム上で乾燥され蒸発されて油を生成する。エビマー混合体を含むこの油は減圧液体クロマトグラフィーを用いて250 gのカラム上で75 ポンド/平方インチにおいて塩化メチレン中10%アセトンで溶媒して分離される。純粋3β-ベンゾイロキシ-5β-ヒドロキシ-2α-(2-クロロ-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-

シ-トランス-1-ブテニル)-1β-シクロペンタン酢酸γ-ラクトンの(15R)及び(15S)のエビマー。

D. 93 ccの塩化メチレン中のC部分の反応生成物(6.8 g)、10.8 gのジヒドロピラン及び0.7 gのピリジン塩酸塩が環境温度で16時間反応される。生じる溶液はついでシリカゲルを通して留められ酢酸エチルでよく洗われる。酢酸の蒸発により3β-ベンゾイロキシ-5β-ヒドロキシ-2α-(2-クロロ-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-トランス-1-ブテニル)-1β-シクロペンタン酢酸γ-ラクトンを生成する。

E. 塩基雰囲気下環境温度の167 ccの乾燥メタノール中のD部分の反応生成物(8.3 g)がメタノール中のナトリウムメトキシドの16.7 ccの25%溶液に加えられる。1時間後生じる反応混合物は10 ccの酢酸を添加して止められる。生じる溶液はついで注意深く減圧で蒸発される。残留物は次に注意して中和塩酸ナトリウム及び酢酸メチル中

に溶解される。平衡の後、水層は分離され酢酸エチルで充分抽出される。有機抽出物はついで合わせられ、塩水で洗われ、過剰ナトリウム上で乾燥され、蒸発されて3β,5β-ジヒドロキシ-2α-(2-クロロ-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-トランス-1-ブテニル)-1β-シクロペンタン酢酸γ-ラクトンを生成する。

F. B部分の反応生成物(6.8 g)、6.1 gのトシルクロノイド及び160 ccの乾燥ピリジンの溶液が30℃で塩基雰囲気下で溶解される。4日後、生じる溶液は水及び酢酸エチルで希釈される。生じる混合物は1 Lの2 M塩酸でナトリウムが平衡させながら少部かつ加えられる。生じる混合物は酢酸エチルでよく抽出され有機抽出物は合わせられ、水洗され、塩酸ナトリウム及び塩水で中和され、酢酸ナトリウム上で乾燥され、蒸発されてベンゼンと共沸されて3β-トシロキシ-5β-ヒドロキシ-2α-(2-クロロ-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-トランス-

1-ブテニル)-1β-シクロペンタン酢酸γ-ラクトンを生じる。

G. 194 ccのジメチルスルホキシド中のF部分の反応生成物(4.8 g)、8.2 gのナトリウムベンゾエートの混合液が塩基雰囲気下30℃で溶解される。3時間後生じる溶液は水及びジエチルエーテルで希釈される。平衡化後、水層はよくジエチルエーテルで抽出される。有機抽出物はついで合わせられ、^{飽和塩酸でナトリウムを塩水で洗われ、}塩酸ナトリウム上で乾かされ蒸発されて3α-ベンゾイロキシ-5β-ヒドロキシ-2α-(2-クロロ-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-トランス-1-ブテニル)-1β-シクロペンタン酢酸γ-ラクトン3-ナトラヒドロピラニルエーテルを生じる。

H. 77 ccの乾燥メタノール中のG部分の反応生成物(3.8 g)の塩基雰囲気下、環境温度における溶解された溶液に7.7 ccのメタノール中ナトリウムメトキシドが加えられる。45分後反応は4.6 ccの酢酸を添加して止められる。溶液は注意深く減圧で蒸発させられ、残留物は注意深く中和酢酸

重ナトリウム及び酢酸エチル中に溶かされる。平衡化後、水層は分離され酢酸エチルで抽出される。有機抽出物はつぎに含むされ塩水で洗われ、炭酸ナトリウム上で乾燥され、蒸留されて3α, 5β-ジヒドロキシ-2α-(2-クロロ-3α-ヒドロキシ-4-フェノキシ-トランス-1-ブチニル)-1β-シクロペンタン酢酸ラクトン3-テトラヒドロピラニルエーテルを生じる。

I. 30gの塩化メチレン中のB部分の反応生成物(2.1g)、3.1gのジヒドロピラン及び0.2gのピリジン塩酸塩の溶液が環境温度で17時間攪拌される。生じる溶液はシリカゲルを通して処理され酢酸エチルでよく洗われる。所収を蒸留すると3α, 5α-ジヒドロキシ-2α-(2-クロロ-3α-ヒドロキシ-4-フェノキシ-トランス-1-ブチニル)-1β-シクロペンタン酢酸ラクトンビス-(テトラヒドロピラニルエーテル)を生じる。

J. I部分の反応生成物が3α, 5β-ジヒドロキシ-2α-(2-クロロ-3α-ヒドロキシ-

4-フェノキシ-トランス-1-ブチニル)-1β-シクロペンタン酢酸ラクトンビス-(テトラヒドロピラニルエーテル)で実施例8C部分の手順を追って変換される。その後この化合物は実施例13の手順を追って14-クロロ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-8β, 12α-POF_{3α}メチルエステル11, 15-ビス(テトラヒドロピラニルエーテル)に変換される。

K. 20gの酢酸、水、及びテトラヒドロフラン(20:10:3)中の0.3gのJ部分の反応生成物の溶液が40℃で3時間加熱される。生じる溶液は環境温度に冷却され20gの水で希釈され減圧乾燥され14-クロロ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-8β, 12α-POF_{3α}メチルエステルを生成する。

L. K部分の反応生成物(0.04g)とジメチルスルホキシド(10ml)がカリウム塩三ブトキシド(40mg)で処理されて24時間環境温度で反応される。生じる溶液はジエチルエーテルで希釈され水相重炭酸カリウムとジエチルエーテル混合物

中に注がれる。生じる混合物はベンゼンで希釈され、分配され、塩化ナトリウム溶液で洗われ、乾燥され蒸留される。残留物はクロマトグラフに於いて、通常のエーテル系ジアゾメタンでエステル化される。抽出メチルエステル生成物はシリカゲル上でクロマトグラフィにかけられアセトン中塩化メチレン(75:25)で溶離されて表題の生成物を生ずる。

実施例22の手順に従い図Mの種々の8β, 12α-POF_{3α}置換化合物がつけられる。更に図Mの半環に従い図Mの種々の他のPOF、POE、又はPOA-置換化合物がつけられる。更に実施例22の手順に従い、種々の11-デオキシ-POF-又はPOE-化合物がつけられる。

実施例23 3,7-インター-α-フェニレン-4,5,6-トリノール-13,14-ジヒドロ-8β, 12α-POF_{3α}メチルエステル(式CLXVI: P₁はメチル、P₂は



—O—C—、L₂部分のR₂及びP₂はまたM₂部分のP₂及びR₂はすべて水系、かつP₂はエーテル)

図0参照下さい。

A. 実施例25の手順に近い3,7-インター-α-フェニレン-4,5,6-トリノール-15-エビ-POF_{3α}のエナントマーがエント出物両方からつくられる。その後実施例26と27の手順に従って3,7-インター-α-フェニレン-4,5,6-トリノール-14-クロロ-15-エビ-POF_{3α}のエナントマーがつくられる。

B. その後実施例22の手順に従って式CLXに依り化合物、3,7-インター-α-フェニレン-4,5,6-トリノール-8β, 12α-POA₂がつくられる。

C. 5gのメタノール中のB部分の反応生成物が溶離されながら50℃で減圧下において0.7mlの30%過酸化水素水溶液と0.35mlの1N水酸化ナトリウム溶液で処理される。1時間後、2N塩酸溶液が滴下添加されてpH5又は6に調節される。生じる混合物は塩水で希釈され、ジエチルエーテ

ルで抽出される。有機物は直接ナトリウムと塩水で洗われ、無機ナトリウム上で乾燥され、蒸餾されて3,7-インター-α-フェニレン-4,5,6-トリノル-14-クロロ-8β, 12α-POA₂ 10, 11-エポキシドを生成する。

D. C部分の反応生成物(0.20g)、アルミニウムアマルガム(0.16g)、8mlのジエチルエーテル、1.6mlのメタノール、及び4滴の水が環境温度で2日攪拌される。生じる混合物はろ過され無機ナトリウムは塩水で洗われ、11α及び11βの活性体の混合物として生成する。スクリソルブB中の酢酸エチルで溶解するシリカゲルクロマトグラフィーによる分離は純粋な11α-生成物、3,7-インター-α-フェニレン-4,5,6-トリノル-14-クロロ-8β, 12α-POB₂を生成する。

アルミニウムアマルガムは次の様にしてつくられる。

粒状アルミニウム金属(50g)が2Lの水中の塩化銅(II)水溶液(50g)の溶液に加えられる。混合物は水素ガス発生が開始から激しくなるまで(約

30分)うずまかれる。それから水溶液の大部分は抽出され残りは過剰の過で除かれる。アマルガム化されたアルミニウムはそこで迅速かつ連続して200ml2部分のメタノールと200ml2部分の無水ジエチルエーテルで洗われる。アマルガム化されたアルミニウムは次に使用に準備がされるまでそこで無水ジエチルエーテルでおおわれる。

E. 実施例21の手順に従って、D部分の生成物が3,7-インター-α-フェニレン-4,5,6-トリノル-14-クロロ-8β, 12α-POF₂αに交換される。その後実施例22の塩酸化水素化手順に従い塩酸化化合物が製造される。

実施例23の手順に従いここに記された述々の8β, 12α-POA-型化合物の各々が対応する8β, 12α-POF又はPOB-型化合物に変換される。

実施例24 17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-13, 14-ジデヒドロ-11-デオキシ-POB₂ (式CLV; R₂は水素、L₂部分のR₂とR₄及びL₂部分のR₂とR₄は全部水素、R₅はベンジル、Y₂は-CH=CH-

してZ₁はシス-CH=CH-(CH₂)₂-)

図Nを参照して下さい。

A. 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノーベンゾキノンを用いて15-ケト-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-POF₂αが17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-POF₂αから製造される。

B. その後実施例25と27の手順に従ってA部分の反応生成物が13, 14-ジデヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-POB₂メチルエステルに変換される。

C. 実施例22の手順に従い、B部分の反応生成物が13, 14-ジデヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-POA₂メチルエステルに変換される。

D. 上のCの反応生成物(0.77g)のピリジン(5ml)中の溶液に無水酢酸(1.5ml)が加えられる。混合物はついで4時間室温下で攪拌されその後水(10ml)が加えられる。生じる混合物は次に55分間攪拌され、その後酢酸エチルで抽出される。抽出された有機抽出物は洗われ乾燥され、濃縮されて式CLII化合物、13, 14-ジデヒドロ-17-

フェニル-18, 19, 20-トリノル-POA₂ 15-アセテートを生成する。

E. 段階Dの反応生成物がメタノール(25ml)中に溶解された25℃の塩浴雰囲気下の攪拌された溶液に5mlの水及び20mlのメタノール中の水素化ホウ素ナトリウム(1g)の溶液が加えられる。この生じる混合物は-20℃で20分攪拌され3.5mlの酢酸がその活性を除去に加えられる。生じる混合物は無機ナトリウムで中和される。その後50mlの水が加えられる。混合物のpHはそこでpH約3にクエン酸を添加して調整される。混合物は次にジクロロメタンで抽出され混合された有機抽出物は水及び塩水で洗われ、乾燥され濃縮されて式CLIV化合物を生成する。

F. -20℃のE部分の反応生成物の溶液(アセトン50ml中に溶解されている)に攪拌されながら1分間をかけてジョーンズ試薬(1.5ml)が滴下して加えられる。この混合物は-20℃で20分攪拌されその後1.5mlのイソプロパノールが加えられる。生じる混合物は-20℃で10分攪拌される。混合物はそこで50mlの水で希釈され、ジエチルエーテル

で抽出される。合わせられたエーテル抽出物は水及び塩水で洗われ、乾燥され蒸留される。残留物はついでシリカゲル上でクロマトグラフにかけられ、アセトン及び塩化メチレンで溶離される。誘導化合物の15-アセテート、メチルエステルを含むフラクションは合わせられ蒸留される。

0. メタノール(15 ml)に溶解された段階Pの反応生成物溶液を3 mlの水中の水酸化ナトリウム(0.5 g)が加えられ生じる混合物は50 mlで17時間沈降される。この混合物は次に10 mlの3 N塩酸で中性化され、その水溶性成分は蒸留される。残留物は50 mlの水で希釈されジエチルエーテルで抽出される。合わせられたエーテル抽出物は塩水で洗われ、乾燥され、蒸留される。残留物は再度洗ったシリカゲル上でクロマトグラフにかけられ酢酸メチルとヘキサンで溶離される。純粋な誘導化合物を含むと示されるフラクションは合わせられる。

本報列の半量に従い、ここに記されたPOF-型化合物の各々が対応する13,14-ジヒドロ-

特開昭52-100446(86)
POA-型化合物に変換され、これは相次ここに記される種々の13,14-ジヒドロ-11-デオキシ-PO-型化合物に変換される。

実施例35 13,14-ジヒドロ-16,16-ジメチルPOF_{10α}メチルエステル

図Rを参照下さい。

ジメチルスルホキシド(10 ml)中の実施例16の反応生成物溶液がカリウム三ブトキシド(40 g)で処理され28時間環境温度で反応される。生じる溶液は次にジエチルエーテルで希釈され水溶液でカリウム及びジエチルエーテル混合物中に注がれる。この混合物はついで分割されたベンゼンで希釈され、塩化ナトリウム溶液で洗われ、乾燥され、蒸留される。残留物はそこで通常のエーテル性シアソメタンでエステル化される。粗製メチルエステルはついでシリカゲル(10 g)上でクロマトグラフにかけられ塩化メチレン及びアセトン(75:25)で溶離される。これで0.016 gの誘導化合物が回収される。特徴的赤外吸収($\text{C}\equiv\text{C}$)は 2250 cm^{-1} に現われる。質量スペクトルはピーク

を327, 320, 304, 303, 302, 295, 284, 263, 247, 245, 235, 227及び57に示す。

本報列の半量に従い、上記の種々の14-ハロ-11-デオキシ-POF_α-又はPOF_α-型化合物が対応する13,14-ジヒドロ-11-デオキシ-POF_α-又はPOF_α-型生成物に変換される。

更に抽出本報列中の半量に従って種々の13,14-ジヒドロ-11-デオキシ-POF_α-又はPOF_α-型生成物の各々が対応する13,14-ジヒドロ-11-デオキシ-POB又はPOB型生成物に変換される。

更に抽出本報列中の半量に従い、種々の13,14-ジヒドロ-POB又はPOB-型生成物の各々が対応する13,14-ジヒドロ-11-デオキシ-POF_β-又は11-デオキシ-POF_β-型生成物に変換される。

更に抽出本報列中の半量に従って種々の13,14-ジヒドロ-POB型生成物の各々が対応する13,14-ジヒドロ-POA又はPOB-型生成物に変換される。

実施例36 13,14-ジヒドロ-POF_{10α}、13,14-ジヒドロ-16-16-ジメチル-

POF_{10α}、及び13,14-ジヒドロ-16-16-ジフルオロ-POF_{10α}

A. マグネシウム切片を1-ブロモ-シス-2-ペンタン; 1-ブロモ-1,1-ジメチル-シス-2-ペンタン又は1-ヨード-1,1-ジフルオロ-シス-2-ペンタンと反応させ、^{下記のように}セグリニヤール試薬をつくられる。

2,2-ジフルオロ試薬が過剰のエーテル性シアソメタンでエステル化される。この後生じるメチル2,2-ジフルオロ-アセテートが2,2-ジフルオロ-2-ヨードアセテートにテトラヘドロンレーズ(Tetrahedron Lett.) 3995 (1971)の手順(即ちリチウムジイソプロピルアミンを出発物質に添加して次に次案で処理する)によつて沃素化される。この生成物はそこで対応するアルデヒド2,2-ジフルオロ-2-ヨード-アセトアルデヒドに78°Cで水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて還元される。このアルデヒドは次にワイティツヒアルカル化でイリドエタルトリフェニルホスフィン(C_6H_5)₃P=CH₂-OH₂を用いてアルカル

化されこれにより後述炭化物を生成する。

B. A部分のグリニヤール試薬が3-ヒューブチルジメチルシリロキシ-5-ヒドロキシ-2,2-(2-ホルミルトランス-1-エセニル)-1-シクロプロパン酢酸ラクトンと反応されこれにより対応する2,2-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-シス-5-オクタジエニル]化合物がつくられこれに対応する3-オキソ化合物でコリンズ試薬で酸化される。

C. 抽出の炭化物の半量に従い炭層Bの反応生成物が13,14-ジデヒドロ-PGF_{3α}に変換される。

上記B部分とC部分の手順に従うがメチル又はフルオロ置換グリニヤール試薬を用いて対応する13,14-ジデヒドロ-16,16-ジメチル-PGF_{3α}又は13,14-ジデヒドロ-16,16-ジフルオロ-PGF_{3α}がつくられる。

出 願 人 シ アップジョン カンパニー

代 理 人 弁 理 士 佐 々 井 勇 太 郎

第 1 頁 の 続 き

⑤日本分類
16 E 38

庁内整理番号
6804-44